



⑪ Numéro de publication : **0 673 928 A1**

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑳ Numéro de dépôt : **95400590.6**

㉔ Date de dépôt : **17.03.95**

㉕ Int. Cl.⁸ : **C07D 211/52, C07D 211/58, C07D 211/70, C07D 401/04, C07D 401/12, A61K 31/445**

㉓ Priorité : **18.03.94 FR 9403193**
29.07.94 FR 9409478
19.01.95 FR 9500571

㉔ Date de publication de la demande :
27.09.95 Bulletin 95/39

㉕ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

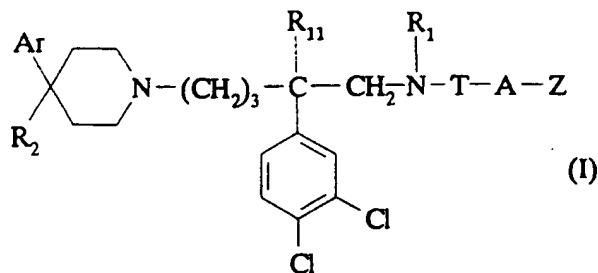
㉖ Demandeur : **SANOFI**
32-34, rue Marbeuf
F-75008 Paris (FR)

㉗ Inventeur : **Bichon, Daniel**
9 rue Nazareth
F-34009 Montpellier (FR)
Inventeur : **van Broeck, Didier**
367 avenue du champ des Moulins
F-34570 Murviel les Montpellier (FR)
Inventeur : **Proletto, Vincenzo**
1 cour de Merle
F-34680 Saint Georges d'Orques (FR)
Inventeur : **Gueule, Patrick**
6 rue des Amandiers
F-34820 Teyran (FR)
Inventeur : **Emonds-Alt, Xavier**
La Balajade
F-34980 Combailaux (FR)

㉘ Mandataire : **Gillard, Marie-Louise et al**
Cabinet Beau de Loménie
158, rue de l'Université
F-75340 Paris Cédex 07 (FR)

㉙ Nouveaux dérivés de la **N-(3,4-dichlorophényl-propyl)-pipéridine** comme antagonistes sélectifs du récepteur **NK3** humain.

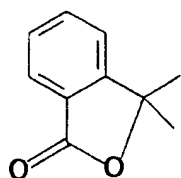
㉚ L'invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- Ar représente un pyrid-2-yle ou un phényle non substitué ou substitué par un halogène, un méthyle ou un (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₁ représente le groupe méthyle ;
- R₁₁ représente l'hydrogène ;
- ou R₁ et R₁₁ ensemble représentent un groupe -(CH₂)₃ ;
- R₂ représente un hydroxy ; un (C₁-C₇)alcoxy ; un (C₁-C₇)acyloxy ; un cyano ; un groupe -NR₆R₇ ; un groupe -NR₃COR₄ ; un groupe -NR₃COOR₈ ; un groupe -NR₃SO₂R₉ ; un groupe NR₃CONR₁₀R₁₂ ; un groupe (C₁-C₇)acyloxy ; un (C₁-C₇)alcoxycarbonyl ; un groupe -CONR₁₀R₁₂ ; un groupe -CH₂OH, un (C₁-C₇)alcoxyméthyle ; un (C₁-C₇)acyloxyméthyle ; un (C₁-C₇)alkylaminocarbonyl oxyméthyle ; un groupe -CH₂NR₁₃R₁₄ ; un groupe -CH₂NR₃COR₄ ; un groupe -CH₂NR₃COOR₈ ; un groupe -CH₂NR₃SO₂R₉ ; un groupe -CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂ ; ou R₂ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
- ou Ar et R₂ ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un groupe de formule :

EP 0 673 928 A1



Application : antagonistes NK₃

La présente invention a pour objet des nouveaux composés antagonistes sélectifs du récepteur NK₃ humain et leur utilisation pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de maladies psychiatriques, de maladies d'origine psychosomatique, de l'hypertension et d'une manière générale de toute pathologie centrale ou périphérique dans laquelle la neurokinine B et le récepteur NK₃ interviennent dans les régulations interneuronales.

Dans les dernières années, de nombreux travaux de recherche ont été effectués sur les tachykinines et leurs récepteurs. Les tachykinines sont distribuées à la fois dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique. Les récepteurs aux tachykinines ont été reconnus et sont classés en trois types : NK₁, NK₂, NK₃. La substance P (SP) est le ligand endogène des récepteurs NK₁, la neurokinine A (NK_A) celui des récepteurs NK₂ et la neurokinine B (NK_B), celui des récepteurs NK₃.

Les récepteurs NK₁, NK₂, NK₃ ont été mis en évidence chez différentes espèces. Ainsi, les récepteurs NK₃ ont été identifiés chez le cobaye, le rat, le singe (Br. J. Pharmacol., 1990, 99, 767-773 ; Neurochem. Int., 1991, 18, 149-165) ; plus récemment, ils ont également été mis en évidence chez l'homme (FEBS Letters, 1992, 299(1), 90-95).

Une revue récente de C.A. Maggi et al. fait le point sur les récepteurs aux tachykinines et leurs antagonistes et expose les études pharmacologiques et les applications en thérapeutique humaine (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93).

Parmi les antagonistes spécifiques du récepteur NK₁ on peut citer les composés non peptidiques suivants : CP-96345 (J. Med. Chem., 1992, 35, 2591-2600), RP-68651 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 10208-10212), SR 140333 (Curr. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413).

Pour le récepteur NK₂, un antagoniste sélectif non peptidique, le SR 48968 a été décrit en détail (Life Sci., 1992, 50, PL101-PL106).

En ce qui concerne le récepteur NK₃, certains composés non peptidiques, antagonistes de l'Angiotensine II, ont été décrits, à ce jour, comme ayant une affinité pour le récepteur NK₃ du cerveau de rat et de cobaye; cette affinité est très faible et correspond à une constante d'inhibition K_i de l'ordre de 10⁻⁵M (FASEB J., 1993, 7 (4), A 710, 4104). Un antagoniste peptidique [Trp⁷, Ala⁹]NK_A, faiblement spécifique du récepteur NK₃ du rat a également été décrit (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93).

Dans la demande de brevet EP 512901, il est indiqué que le chlorhydrate de 5-[2-(4-hydroxy-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-5-(3,4-dichlorophényl)-1-benzylpipérid-2-one, ci-après dénommé composé A antagonise la liaison de l'élédoïsine avec un K_i de 200 nanomolaire, l'élédoïsine étant un peptide d'origine batracienne équivalent à la neurokinine B.

La demande de brevet EP 474 561 décrit des antagonistes des neurokinines, plus particulièrement des antagonistes des récepteurs NK₁ ou NK₂ ; notamment cette demande décrit le chlorhydrate de N-méthyl-N-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-hydroxy-4-phénylpipérid-1-yl)pentyl]benzamide.

Aucun des composés peptidiques ou non peptidiques connus à ce jour ne présente une affinité élevée pour le récepteur NK₃ humain.

Les études pharmacologiques des antagonistes peptidiques et non-peptidiques des récepteurs NK₁ et NK₂ ont montré que leurs affinités pour ces récepteurs ainsi que leurs activités pharmacologiques étaient très fortement fonction de l'espèce, très probablement suite à de faibles différences dans les séquences d'acides aminés, induisant ainsi de très fines variations structurales de ces récepteurs d'une espèce à l'autre (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93). Certaines données expérimentales, confirmées par la caractérisation pharmacologique des composés objets de la présente invention, semblent indiquer qu'une situation comparable existe pour le récepteur NK₃. En particulier, le récepteur NK₃ humain se distingue du récepteur NK₃ du rat.

On a maintenant trouvé des composés non peptidiques qui présentent une très forte affinité pour le récepteur NK₃ humain et une grande spécificité pour ledit récepteur. Ces composés peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de maladies psychiatriques ou d'origine psychosomatique et de toutes maladies centrales ou périphériques dans lesquelles la neurokinine B et le récepteur NK₃ interviennent dans les régulations interneuronales.

Par très forte affinité pour le récepteur NK₃ humain on entend une affinité caractérisée par une constante d'inhibition K_i généralement inférieure à 5.10⁻⁹M.

Dans les études de fixation d'un ligand, la constante d'inhibition K_i est définie par la relation de Cheng-Prusoff (in Receptor Binding in Drug Research, eds. R.A. O'BRIEN. Marcel Dekker, New York, 1986):

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}}$$

[L] : concentration du ligand,

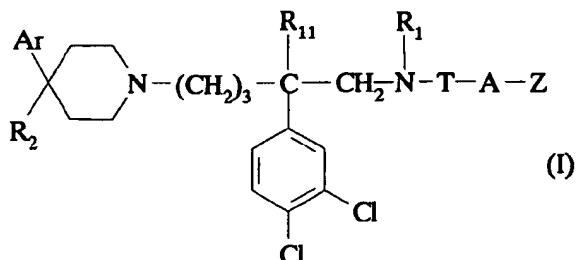
K_d : constante de dissociation du ligand,

IC₅₀ : concentration qui inhibe 50 % de la fixation du ligand.

Par grande spécificité pour le récepteur NK₃ humain, on entend que la constante d'inhibition (K_i) pour le récepteur NK₃ humain est généralement au moins 100 fois inférieure à la constante d'inhibition (K_i) pour le récepteur NK₂ ou à celle pour le récepteur NK₁ de différentes espèces.

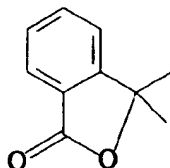
Par maladie d'origine psychosomatique, on désigne, des maladies ayant leur origine dans le système nerveux central (SNC) et des conséquences pathologiques au niveau périphérique.

Ainsi selon un de ses aspects, la présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle:

- Ar représente un pyrid-2-yle ou un phényle non substitué ou substitué par un halogène, un méthyle ou un (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₁ représente le groupe méthyle ;
- R₁₁ représente l'hydrogène ;
- ou R₁ et R₁₁ ensemble représentent un groupe (CH₂)₃ ;
- R₂ représente un hydroxy ; un (C₁-C₇)alcoxy ; un (C₁-C₇)acyloxy ; un cyano ; un groupe -NR₆R₇ ; un groupe -NR₃COR₄ ; un groupe -NR₃COOR₈ ; un groupe -NR₃SO₂R₉ ; un groupe -NR₃CONR₁₀R₁₂ ; un groupe (C₁-C₇)acyle ; un (C₁-C₇)alcoxycarbonyl ; un groupe -CONR₁₀R₁₂ ; un groupe -CH₂OH ; un (C₁-C₇)alcoxyméthyle ; un (C₁-C₇)acyloxyméthyle ; un (C₁-C₇)alkylaminocarbonyl oxyméthyle ; un groupe -CH₂NR₁₃R₁₄ ; un groupe -CH₂NR₃COR₄ ; un groupe -CH₂NR₃COOR₈ ; un groupe -CH₂NR₃SO₂R₉ ; un groupe -CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂ ; ou R₂ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
- ou Ar et R₂ ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un groupe de formule :



- R₃ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₄ représente un hydrogène, un (C₁-C₇)alkyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ;
- ou R₃ et R₄ ensemble représentent un groupe -(CH₂)_n ;
- n est 3 ou 4 ;
- T représente un méthylène, un carbonyle, un groupe -COO-, un groupe -CONR₅- ;
- A représente une liaison directe, un méthylène, un éthylène, un propylène, un vinylène ;
- ou -T-A- représente le groupe -SO₂-
- Z représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un nitro ;
- R₅ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₆ et R₇ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₇ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ; ou R₆ et R₇ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
- R₈ représente un (C₁-C₇)alkyle ou un phényle ;
- R₉ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁-C₇)alcoxy, un carboxy, un (C₁-C₇)alcoxycar-

bonyle, un (C₁-C₇)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- R₁₀ et R₁₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₂ peut de plus représenter un (C₃-C₇) cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyle ou un phényle ; ou R₁₀ et R₁₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;

- R₁₃ et R₁₄ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₄ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;

à la condition que :

1/ lorsque Ar est un groupe phényle, R₂ est un groupe hydroxyle, T-A-Z est le groupe benzoyle, R₁ est différent du groupe méthyle ;

2/ lorsque Ar est le groupe phényle, R₂ est le groupe NH-CO-CH₃, T-A-Z est le groupe benzoyle, R₁ et R₁₁ ne forment pas ensemble le groupe -(CH₂)₃ ;

3/ lorsque Ar est un groupe phényle, R₂ est un groupe hydroxyle, T-A-Z est le groupe 3-méthoxybenzyle, R₁ et R₁₁ ne forment pas ensemble le groupe -(CH₂)₃ ;

ainsi que leurs sels.

Dans la présente description les groupes alkyles ou les groupes alcoxy sont droits ou ramifiés ; par halogène on entend un atome de fluor, de chlore, de brome, ou d'iode de préférence le fluor, le chlore ou l'iode.

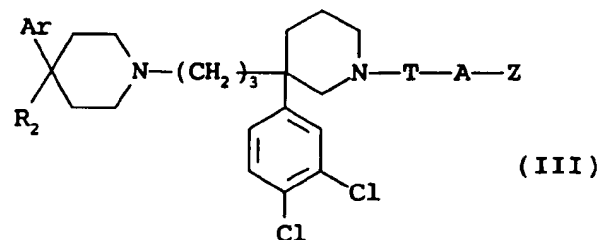
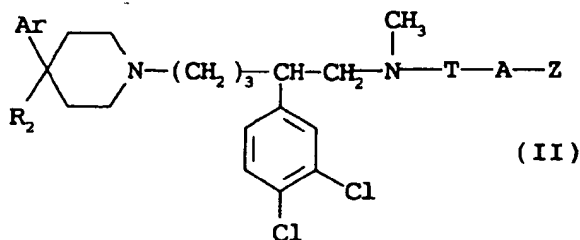
Dans la présente description par acyle on entend un formyle ou un (C₁-C₆) alkylcarbonyle.

Les sels de composés de formule (I) comprennent aussi bien ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenables des composés de formule (I), tels que l'acide picrique ou l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple, l'acide mandélique ou camphosulfonique que ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables.

Les sels pharmaceutiquement acceptables sont tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le benzènesulfonate, le glycolate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le paratoluènesulfonate.

La présente invention englobe les composés de formule (I) soit sous forme racémique, soit sous forme énantiomérique pure.

Selon la signification de R₁ et R₁₁, les composés de l'invention appartiennent à l'une des familles décrites ci-après de formules :



dans lesquelles:

- Ar, R₂, T, A et Z ont les significations données ci-dessus pour (I)

Les composés de formule (I) dans lesquels :

- Ar représente un pyrid-2-yle ou un phényle non substitué ou substitué par un halogène ;
- R₁ représente le groupe méthyle ;
- R₁₁ représente l'hydrogène ;
- ou R₁ et R₁₁ ensemble représentent un groupe -(CH₂)₃- ;
- 5 - R₂ représente un hydroxy, un (C₁-C₇)alcoxy, un amino, un (C₁-C₇)acyloxy, un groupe -NR₃COR₄, ou R₂ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
- R₃ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₄ représente un hydrogène, un (C₁-C₇)alkyle, un phényle, un pyridyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ;
- 10 - ou R₃ et R₄ ensemble représentent un groupe (CH₂)_n- ;
- n est 3 ou 4 ;
- T représente un méthylène, un carbonyle, un groupe -COO-, un groupe -CONR₅- ;
- A représente une liaison directe, un méthylène, un éthylène, un propylène, un vinyène ;
- 15 - ou -T-A- représente le groupe -SO₂-
- Z représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un nitro ;
- R₅ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- à la condition que:
- 20 1/ lorsque Ar est un groupe phényle, R₂ est un groupe hydroxyle, T-A-Z est le groupe benzoyle, R₁ est différent du groupe méthyle ;
- 2/ lorsque Ar est le groupe phényle, R₂ est le groupe -NH-CO-CH₃, T-A-Z est le groupe benzoyle, R₁ et R₁₁ ne forment pas ensemble le groupe -(CH₂)₃- ;
- 3/ lorsque Ar est un groupe phényle, R₂ est un groupe hydroxyle, T-A-Z est le groupe 3-méthoxybenzyle, R₁ et R₁₁ ne forment pas ensemble le groupe -(CH₂)₃- ; ainsi que leurs sels ;
- 25 sont des composés préférés.

Les composés de formule (II) dans lesquels R₂ est un acétamido, un propionylamino, un butyrylamino, un isobutyrylamino, un acétyl-N-méthylamino, un propionyl-N-méthylamino, un butyryl-N-méthylamino, un isobutyryl-N-méthylamino et T-A-Z est un benzoyloxycarbonyle non substitué ou substitué sur le phényle par un chlore ou un nitro sont également préférés.

Les composés de formule (III) dans lesquels, Ar représente un phényle non substitué ou substitué par un halogène, R₂ représente un acylamino en C₁-C₈, un acyl-N-méthylamino dans lequel l'acyle est en C₁-C₈, T-A-Z représente un benzoyle, sont aussi des composés préférés.

Ainsi les composés suivants:

- 35 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
- la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-propionylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
- la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(propionyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
- 40 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-butyrylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
- la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(butyryl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
- la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-isobutyrylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
- la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(isobutyryl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
- 45 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-valérylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
- la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(valéryl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
- la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-isovalérylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
- 50 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(isovaléryl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
- la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-pivaloylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
- la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(pivaloyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
- 55 sous forme de racémates ou l'un de leurs énantiomères (+) ou (-) et leurs sels sont particulièrement préférés.

Le chlorhydrate de la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl] pipéridine, sous forme optiquement pure, préférentiellement sous forme de l'isomère(+), est

tout particulièrement préféré.

Parmi les composés de formule (II), ceux dans lesquels:

- soit R_2 représente un (C₅-C₇)alcoxy, un (C₅-C₇)acyloxy, un groupe -NR₃COR₄ avec R₄ autre que (C₁-C₆)alkyle lorsque R₃ est l'hydrogène, un groupe -NR₆R₇ avec R₆ et R₇ autres que H ou (C₁-C₄)alkyle, un groupe -NR₃COOR₈, un groupe -NR₃SO₂R₉, un groupe -NR₃CONR₁₀R₁₂, un (C₅-C₇)alcoxycarbonyl, un groupe -CONR₁₀R₁₂, un (C₁-C₇)alcoxyméthyle, un (C₁-C₇)acyloxyméthyle, un (C₁-C₇)alkylaminocarbonyloxyméthyle, un groupe -CH₂NR₁₃R₁₄ avec R₁₃ et R₁₄ autres que l'hydrogène, un groupe -CH₂NR₃COR₄ avec R₄ autre que (C₁-C₃)alkyle lorsque R₃ est l'hydrogène, un groupe -CH₂NR₃COOR₈, un groupe -CH₂NR₃SO₂R₉, un groupe -CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂,
- soit T représente un méthylène ou un groupe -CONR₅- avec R₅ autre que l'hydrogène,
- soit -T-A- représente le groupe -SO₂-

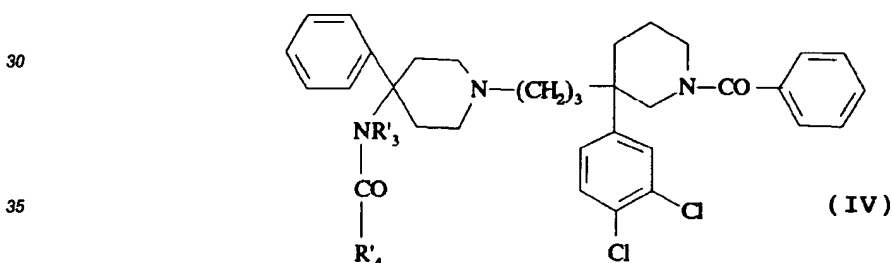
forment un groupe préféré des composés de l'invention.

Parmi les composés de formule (III), ceux dans lesquels:

- soit R_2 représente un (C₅-C₇)alcoxy, un (C₅-C₇)acyloxy, un groupe -NR₃COR₄, avec R₄ autre que l'hydrogène ou (C₁-C₃)alkyle, un groupe -NR₆R₇ avec R₆ et R₇ autres que H ou (C₁-C₄)alkyle, ou, lorsque R₆ et R₇ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle, autres que pyrrolidine, pipéridine ou morpholine, un groupe -NR₃COOR₈, un groupe -NR₃SO₂R₉, un groupe -NR₃CONR₁₀R₁₂, un (C₁-C₇)alcoxy, un (C₅-C₇)alcoxycarbonyl, un groupe -CONR₁₀R₁₂, un groupe -CH₂OH, un (C₁-C₇)alcoxyméthyle, un (C₁-C₇)acyloxyméthyle, un (C₁-C₇)alkylamino carbonyloxyméthyle, un groupe -CH₂NR₁₃R₁₄, un groupe -CH₂NR₃COR₄, un groupe -NR₃COOR₈, un groupe -CH₂NR₃COOR₈, un groupe -CH₂NR₃SO₂R₉, un groupe -CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂,
- soit T représente un groupe -CONR₅-, un groupe -COO-,
- soit A représente un vinylène,
- soit -T-A- représente le groupe -SO₂-

forment un autre groupe préféré des composés de l'invention.

Particulièrement préférés sont les composés de formule (IV):



dans laquelle:

- R'₃ représente un hydrogène ou un méthyle;
- R'₄ représente un (C₄-C₇)alkyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ;
- ou R'₃ et R'₄ ensemble représentent un groupe -(CH₂)_n ;
- n est 3 ou 4 ;
- ainsi que leurs sels.

Les sels de composés de formules (II), (III) et (IV) selon la présente invention comprennent aussi bien ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formules (II), (III) et (IV), tels que l'acide picrique ou l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou camphosulfonique, que ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables tels que décrits ci-dessus pour les composés de formule (I).

La 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-pivaloylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)propyl]pipéridine,

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-benzoylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)propyl]pipéridine,

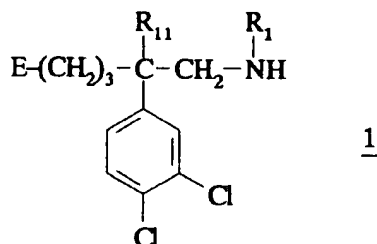
la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)propyl]pipéridine,

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(pyrid-2-yl)carboxamido-4-phénylpipéridin-1-yl)propyl]pipéridine,

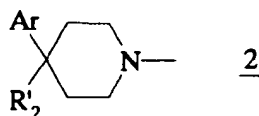
la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(isobutyryl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)propyl]pipéridine,

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-valérylamino-4-phénylpipéridin-1-yl) propyl]pipéridine,
 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(propionyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(butyryl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(valéryl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(isovaléryl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(pivaloyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 sous forme de racémates ou de l'un de leurs énantiomères (+) ou (-),
 et leurs sels sont des composés, particulièrement préférés, selon la présente invention.
 Les composés selon l'invention sont obtenus par des méthodes connues en particulier celles qui sont décrites dans les demandes de brevet EP 474 561 et EP 512 901.
 Un des procédés qui convient pour l'obtention des composés de formule (I) est décrit ci-après. Selon ce procédé

a) on traite un composé de formule :



dans laquelle R_1 , R_{11} ont les définitions données ci-dessus pour les composés de formule (I) et E représente un hydroxyle ou éventuellement un groupe O-protégé tel que par exemple un tétrahydropyran-2-yloxy, un benzoyloxy ou un (C₁-C₄)alkylcarbonyloxy ou un groupe :



dans lequel Ar est tel que défini précédemment et R'_2 représente R_2 tel que défini précédemment pour (I) ou un précurseur de R_2 , étant entendu que lorsque R'_2 est un hydroxyle ou un groupe amino, ces groupes peuvent être protégés,

- soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



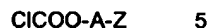
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment pour (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CO-,

- soit avec un dérivé halogéné de formule :



dans laquelle Hal représente un halogène, préférentiellement le brome ou le chlore, lorsque l'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CH₂- :

- soit avec un chloroformiate de formule :



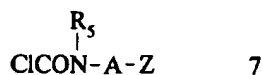
lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -COO-,

- soit avec un dérivé isocyanate de formule :



lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CONH-,

- soit avec un chlorure de carbamoyle de formule :

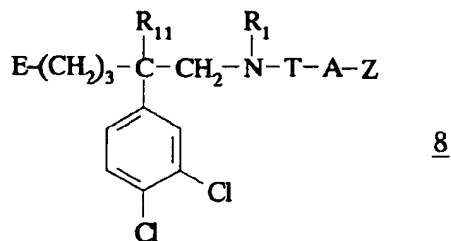


5 lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CONR₅- avec R₅ différent de l'hydrogène,
- soit avec un chlorure de benzènesulfonyle de formule



lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -T-A- est -SO₂- pour obtenir un composé de formule :

10

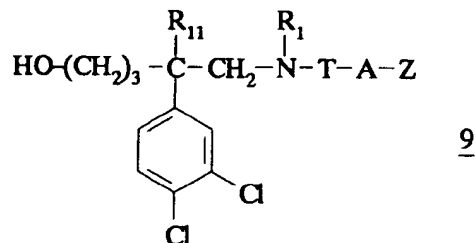


15

20

b) on élimine éventuellement le groupe O-protecteur par action d'un acide ou d'une base,
c) on traite l'alcool ainsi obtenu de formule :

25



30

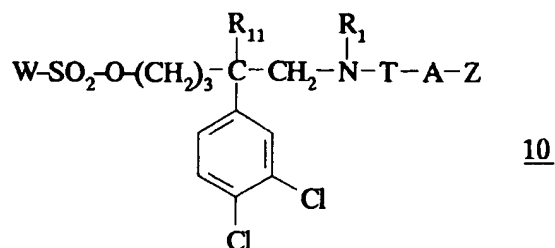
avec un composé de formule :

35



dans laquelle W représente un groupe méthyle, phényle, tolyle, trifluorométhyle,
d) on fait réagir le sulfonate ainsi obtenu de formule :

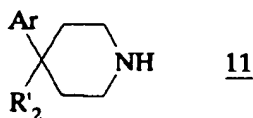
40



45

avec une amine secondaire de formule :

50



55

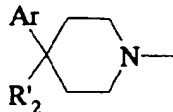
dans laquelle Ar et R'₂ sont tels que définis ci-dessus,

e) après déprotection éventuelle de l'hydroxyle ou de l'amino représenté par R'₂ ou transformation éven-

tuelle de R'₂ en R₂, on transforme éventuellement le produit obtenu en l'un de ses sels.

Dans l'étape c) le composé 9a est avantageusement le chlorure de méthanesulfonyle et donc, dans le composé 10 de l'étape d), W est avantageusement un groupe méthyle.

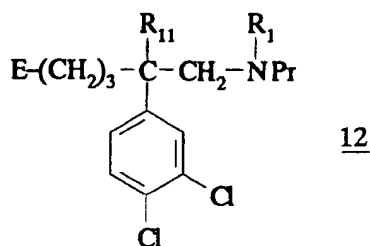
Lorsque dans le composé de formule 1, E représente un groupe :



le procédé comprend uniquement les étapes a) et e).

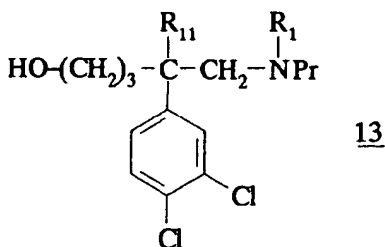
Selon une variante du procédé,

- a1) on protège la fonction amine du composé de formule 1 par un groupe protecteur de façon à préparer un composé de formule :



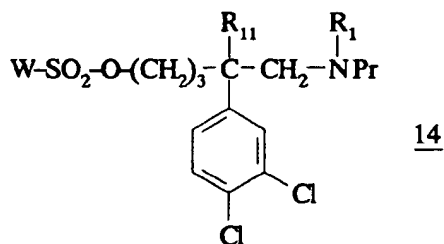
dans laquelle E, R₁, R₁₁ sont tels que définis précédemment et Pr représente un groupe protecteur de l'azote par exemple un *tert*-butoxycarbonyl (Boc), un trityle, un benzyle,

- b1) on élimine éventuellement le groupe O-protecteur par action d'un acide ou d'une base,
- c1) on traite l'alcool ainsi obtenu de formule :

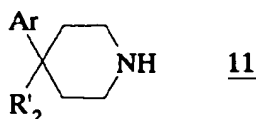


avec un composé de formule 9a décrit ci-dessus,

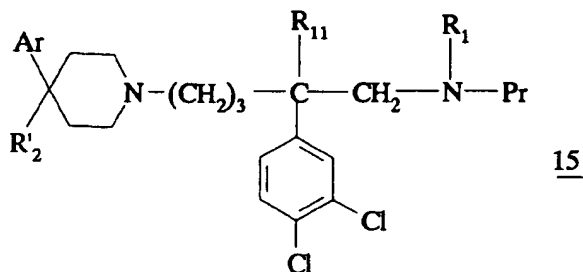
- d1) on fait réagir le sulfonate ainsi obtenu de formule :



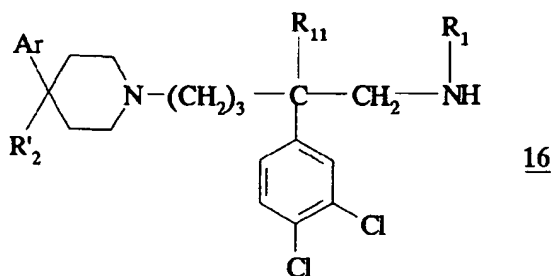
avec une amine secondaire :



pour obtenir le composé de formule :



- e1) on effectue la déprotection de l'azote en milieu acide,
- f1) on traite le composé ainsi obtenu de formule :



par l'un des composés 3, 4, 5, 6, 7, ou 7a décrits ci-dessus,

- g1) après déprotection éventuelle de l'hydroxyle ou de l'amino représenté par R'_2 ou transformation éventuelle de R'_2 en R_2 , on transforme éventuellement le produit obtenu de formule (I) en l'un de ses sels.

Dans l'étape c1) le composé 9a est avantageusement le chlorure de méthanesulfonyle et donc, dans le composé 14 de l'étape d1), W est avantageusement un groupe méthyle.

Les groupes O-protecteurs éventuellement utilisés pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R_2 représente un hydroxy sont les groupes O-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que définis ci-dessus pour E.

Les groupes N-protecteurs éventuellement utilisés pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R_2 représente un amino sont les groupes N-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que, par exemple, le groupe trityle, méthoxytrityle, *tert*-butoxycarbonyl ou benzyloxycarbonyl.

De façon particulière, lorsqu'on utilise comme groupe O-protecteur un groupe acétyle, le composé de formule (I) obtenu représente le produit final dans lequel R_2 représente un acétoxy ou lorsqu'on utilise comme groupe N-protecteur un groupe *tert*-butoxycarbonyl, le composé de formule (I) obtenu représente le produit final dans lequel R_2 représente un *tert*-butoxycarbonylamino.

Des conditions opératoires particulièrement avantageuses des étapes ci-dessus sont explicitées ci-après et illustrées dans les exemples.

Dans l'étape a), le dérivé fonctionnel de l'acide 3, peut être l'acide lui-même, ou bien un des dérivés fonctionnels qui réagissent normalement avec les amines, par exemple un anhydride, un anhydride mixte, le chlorure d'acide, ou un ester activé, comme l'ester de paranitrophényle.

Lorsqu'on met en oeuvre l'acide de formule 3 lui-même, on opère en présence d'un agent de couplage utilisé en chimie peptidique tel que le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris (diméthylamino)phosphonium en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la N,N-diisopropyléthylamine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le N,N-diméthylformamide à une tem-

pérature comprise entre 0°C et la température ambiante.

Lorsqu'on utilise un chlorure d'acide, la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le benzène, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la N-méthylmorpholine et à une température comprise entre -60°C et la température ambiante.

5 Lorsqu'on utilise un dérivé halogéné de formule 4, la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde en présence d'une base telle que le *tert*-butylate de potassium, l'hydruide de sodium ou le diisopropylamidure de lithium et à une température comprise entre 0°C et 80°C.

10 Lorsqu'on utilise un chloroformiate de formule 5, la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, en présence d'une base telle que la triéthylamine et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Lorsqu'on utilise un isocyanate de formule 6, la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le benzène et à une température comprise entre -70°C et la température ambiante.

15 Lorsqu'on utilise un chlorure de carbamoyle de formule 7, la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le toluène ou le 1,2-dichloroéthane, à une température comprise entre 0°C et 110°C et en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Lorsqu'on utilise un chlorure de benzènesulfonyle de formule 7a, la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, en présence d'une base telle que la triéthylamine et à une température comprise entre -20°C et la température ambiante.

20 Le composé de formule 8 ainsi obtenu est éventuellement déprotégé à l'étape b) selon les méthodes connues de l'homme de l'art. Par exemple, lorsque E représente un groupe tétrahydropyran-2-yloxy, la déprotection s'effectue par hydrolyse acide en utilisant l'acide chlorhydrique dans un solvant tel que l'éther, le méthanol ou le mélange de ces solvants, ou en utilisant le *p*-toluènesulfonate de pyridinium dans un solvant tel que le méthanol ou encore, en utilisant une résine Amberlyst® dans un solvant tel que le méthanol. La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant. Lorsque E représente un groupe benzoyloxy ou un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyloxy, la déprotection s'effectue par hydrolyse en milieu alcalin en utilisant par exemple un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium ou l'hydroxyde de lithium, dans un solvant inerte tel que l'eau, le méthanol, le dioxane ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

30 A l'étape c) la réaction de l'alcool de formule 9 avec un chlorure de sulfonyle de formule 9a s'effectue de préférence en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le benzène ou le toluène, à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du solvant.

35 Lorsqu'on fait réagir un composé de formule 10 avec un composé de formule 11 (étape d), la réaction s'effectue de préférence dans un solvant inerte tel que le N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile, le chlorure de méthylène, le toluène ou l'isopropanol et en présence ou en l'absence d'une base. Lorsqu'on utilise une base, celle-ci est choisie parmi les bases organiques telles que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine ou parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tels que le carbonate de potassium, le carbonate de sodium ou le bicarbonate de sodium. En l'absence de base, la réaction s'effectue en utilisant un excès du composé de formule 11 et éventuellement en présence d'un iodure de métal alcalin tel que l'iodure de potassium ou l'iodure de sodium. La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

45 Les produits de formule (I) ainsi obtenus sont isolés sous forme de base libre ou de sel, selon les techniques classiques.

Lorsque le composé de formule (I) est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans un alcool tel que le propan-2-ol ou dans l'acétone, avec une solution de l'acide choisi dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

50 Ainsi, on prépare par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le naphthalène-2-sulfonate, le benzenesulfonate.

55 A la fin de la réaction, les composés de formule (I) peuvent être isolés sous forme d'un de leurs sels, par exemple le chlorhydrate, ou l'oxalate ; dans ce cas, s'il est nécessaire, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou la triéthylamine ou avec un carbonate ou bicarbonate alcalin, tel que le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

Les pipéridines substituées de formule 11 sont connues ou préparées par des méthodes connues.

Les composés de formule 11 sont généralement préparés sous forme protégée sur l'azote de la pipéridine; ils permettent d'obtenir par une étape de déprotection les composés de formule 11 eux-mêmes. Par exemple, lorsque Ar est un pyrid-2-yle, on fait réagir la 2-bromopyridine sur la N-benzyl-4-pipéridone dans un solvant

5 en présence de butyllithium pour préparer la N-benzyl-4-hydroxy-4-pyrid-2-ylpipéridine puis par déprotection en milieu basique la 4-hydroxy-4-pyrid-2-ylpipéridine.

Les composés de formule 11 dans laquelle R'₂ représente un hydroxyle et qui portent un groupe protecteur sur l'azote de la pipéridine, peuvent subir une réaction de Ritter par action de l'acétonitrile pour préparer les composés de formule 11 dans laquelle R'₂ est un acétamido selon le mode opératoire décrit dans la demande

10 de brevet EP-0474561. Par hydrolyse en milieu acide, on prépare ensuite les composés de formule 11 dans laquelle R'₂ est un amino. Eventuellement, on peut effectuer la substitution du groupe amino par un groupe R₃ = alkyle en C₁-C₄. Les composés de formule 11 dans laquelle R'₂ représente un groupe -NR₃COR₄ dans lequel R₃ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle et R₄ représente un hydrogène ou respectivement, un (C₁-C₇)alkyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle ou un (C₃-C₇)cydoalkyle éventuellement substitué, s'ob-

15 tiennent par action de l'acide formique dans l'anhydride acétique ou respectivement de l'anhydride approprié (R₄CO)₂O ou d'un chlorure d'acide approprié R₄COCl en présence d'une base telle que la triéthylamine, sur un composé de formule 11 dans laquelle R'₂ représente un groupe -NHR₃.

De façon particulière, on peut préparer un composé de formule 11 dans laquelle R'₂ représente un groupe -NR₃COR₄ dans lequel R₄ représente un radical éthyle par hydrogénation, en présence d'un catalyseur tel que

20 le palladium sur charbon, d'un composé de formule 11 dans laquelle R'₂ représente un groupe acryloylamino ou acryloyl-N-(C₁-C₄)alkylamino.

Par action d'un chloroformiate ClCOOR₈, on prépare les composés de formule 11 dans laquelle R'₂ est le groupe -NR₃COOR₈. Par action d'un chlorure de sulfonyle ClSO₂R₉, on prépare les composés de formule 11 dans laquelle R'₂ est le groupe -NR₃SO₂R₉. Par action d'un isocyanate R₁₂N=C=O, on prépare les composés

25 de formule 11 dans laquelle R'₂ est le groupe -NR₃CONR₁₀R₁₂ avec R₁₀ = H. Par action d'un chlorure de carbamoyl R₁₂R₁₀NCOCI, on prépare les composés de formule 11 dans laquelle R'₂ est le groupe -NR₃CONR₁₀R₁₂.

On peut également obtenir un composé de formule 11 dans laquelle R'₂ est un groupe -NR₃CONR₁₀R₁₂ par action d'un composé HNR₁₀R₁₂ avec un composé de formule 11 dans laquelle R'₂ est un groupe -NR₃

30 COOR₈ avec R₈ = phényle.

Il va de soi que les réactions conduisant aux composés de formule 11 où R'₂ est -NHR₃, -NR₃COOR₈, -NR₃SO₂R₉ ou -NR₃CONR₁₀R₁₂ sont directement transposables à la préparation des composés 11 où R'₂ est -CH₂NHR₃, -CH₂NR₃COOR₈, -CH₂NR₃SO₂R₉ ou -CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂.

On prépare un composé de formule 11 dans laquelle R'₂ est un groupe -NR₈R₇ dans lequel R₈ et R₇ ensemble avec l'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle, selon la méthode décrite dans Tetrahedron

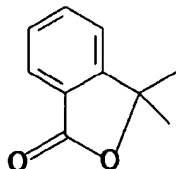
35 Letters, 1988, 29, (52), 6827.

On prépare un composé de formule 11 dans laquelle R'₂ est un hydroxyméthyle par réduction d'un composé de formule 11 dans laquelle R'₂ est un méthoxycarbonyl par action d'un agent réducteur tel que l'hydruide d'aluminium et de lithium. Par action d'un chlorure d'acide en C₂-C₇ sur un composé de formule 11 dans laquelle

40 R'₂ est un hydroxyméthyle, on obtient les composés de formule 11 dans laquelle R'₂ est un (C₂-C₇)acyloxyméthyle; par action de l'acide formique, on obtient le composé de formule 11 dans laquelle R'₂ est un formyloxyméthyle. Par action d'un chlorure de carbamoyl (C₁-C₇)alkylNHCOCl sur un composé de formule 11 dans laquelle R'₂ est un hydroxyméthyle, on obtient les composés de formule 11 dans laquelle R'₂ est un (C₁-C₇)alkylaminocarbonyloxyméthyle.

On prépare un composé de formule 11 dans laquelle Ar et R'₂ ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un groupe de formule :

45



50 selon la méthode décrite dans J. Heteroc. Chem., 1969, 6, 475.

Par action d'un chlorure d'acide en C₂-C₇ sur les composés de formule 11 dans laquelle R'₂ représente un hydroxyle, on obtient les composés de formule 11 dans laquelle R'₂ est un (C₂-C₇)acyloxy; par action de l'acide formique on obtient les composés de formule 11 dans laquelle R'₂ est un formyloxy.

Pour préparer un composé de formule 11 dans laquelle R'_2 est $R_4\text{CONR}_3$, avec R_3 et R_4 ensemble représentant un groupe $-(\text{CH}_2)_3-$ ou $(\text{CH}_2)_4-$ on opère selon J. Med. Chem., 1985, 28, 46-50.

La transformation d'un substituant $R_2 = \text{cyano}$ en substituant $R_2 = \text{aminométhyle}$ peut être effectuée par hydrogénation catalytique soit sur un composé de formule 11, soit sur un composé de formule (I). Par des réactions appropriées, on prépare alors des composés selon l'invention diversement substitués sur l'azote de l'aminométhyle.

Les méthodes ci-dessus sont bien connues et illustrées par les Préparations ci-dessous qui précèdent les EXEMPLES. Ces préparations constituent des adaptations des méthodes décrites dans EP-A-0428434, EP-A-0474561, EP-A-0512901 ou dans les publications suivantes :

J. Heterocyclic. Chem., 1986, 23, 73-75

J. Chem. Soc., 1950, 1469

J. Chem. Soc., 1945, 917

J. Pharmaceutical. Sci., 1972, 61, 1316-1317

J. Org. Chem. 1957, 22, 1484-1489.

Ainsi par exemple, pour préparer un composé de formule 11 dans laquelle R'_2 représente un groupe $-\text{NR}_6\text{R}_7$ dans lequel R_6 représente un hydrogène et R_7 représente un (C_1-C_7) alkyle, ou respectivement un (C_3-C_7) cycloalkylméthyle ou un benzyle, on peut effectuer une réduction d'un composé de formule 11 dans laquelle R'_2 représente un groupe $-\text{NR}_3\text{COR}_4$ dans lequel R_3 représente l'hydrogène et R_4 représente un hydrogène ou un (C_1-C_6) alkyle, ou respectivement un (C_3-C_7) cycloalkyle ou un phényle. La réaction s'effectue au moyen d'un agent réducteur tel que l'hydruire d'aluminium et de lithium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane à la température de reflux du solvant.

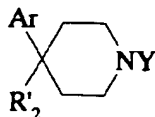
Par une réaction identique on peut préparer les composés de formule 11 dans laquelle R'_2 représente un groupe $-\text{NR}_6\text{R}_7$ dans lequel R_6 représente un (C_1-C_4) alkyle et R_7 représente un (C_1-C_7) alkyle, ou respectivement un (C_3-C_7) cycloalkylméthyle ou un benzyle à partir d'un composé de formule 11 dans laquelle R'_2 représente un groupe $-\text{NR}_3\text{COR}_4$ dans lequel R_3 représente un (C_1-C_4) alkyle et R_4 représente un hydrogène ou un (C_1-C_6) alkyle, ou respectivement un (C_3-C_7) cycloalkyle ou un phényle. De même on peut préparer les composés de formule 11 dans laquelle R'_2 représente un groupe $-\text{NR}_6\text{R}_7$ dans lequel R_6 représente un (C_5-C_7) alkyle.

De même on peut préparer les composés de formule 11 dans laquelle R'_2 représente un groupe $-\text{CH}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ dans lequel R_{13} représente un hydrogène ou un (C_1-C_4) alkyle et R_{14} représente un (C_1-C_7) alkyle ou un (C_3-C_7) cycloalkylméthyle ou un benzyle à partir d'un composé de formule 11 dans laquelle R'_2 représente un groupe $-\text{CH}_2\text{NR}_3\text{COR}_4$ dans lequel R_3 représente un hydrogène ou un (C_1-C_4) alkyle et R_4 représente un hydrogène, un (C_1-C_6) alkyle, un (C_3-C_7) cycloalkyle ou un phényle. De même on peut préparer les composés de formule 11 dans laquelle R'_2 représente un groupe $-\text{CH}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ dans lequel R_{13} représente un (C_5-C_7) alkyle.

La transformation d'un substituant $R_2 = \text{hydroxy}$ ou hydroxyméthyle en substituant $R_2 = (\text{C}_1-\text{C}_7)\text{acyloxy}$ ou $(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{acyloxyméthyle}$ peut être effectuée soit sur un composé de formule 11, soit sur un composé de formule (I).

Eventuellement les transformations du groupe R_2 à partir de $R'_2 = \text{hydroxyle}$ ou amino peuvent être effectuées sur un composé de formule 15.

Les dérivés de pipéridine de formule :



(V)

dans laquelle

- Ar est tel que défini ci-dessus pour (I);
- R'_2 représente un groupe $-\text{NR}_3\text{COR}_4$ avec R_3 et R_4 tels que définis ci-dessus pour (I) à la condition que lorsque R_3 est l'hydrogène, R_4 est autre que méthyle ;
- Y représente l'hydrogène ou un groupe protecteur tel que un *tert*-butoxy carbonyle, un trityle ou un benzyle ;

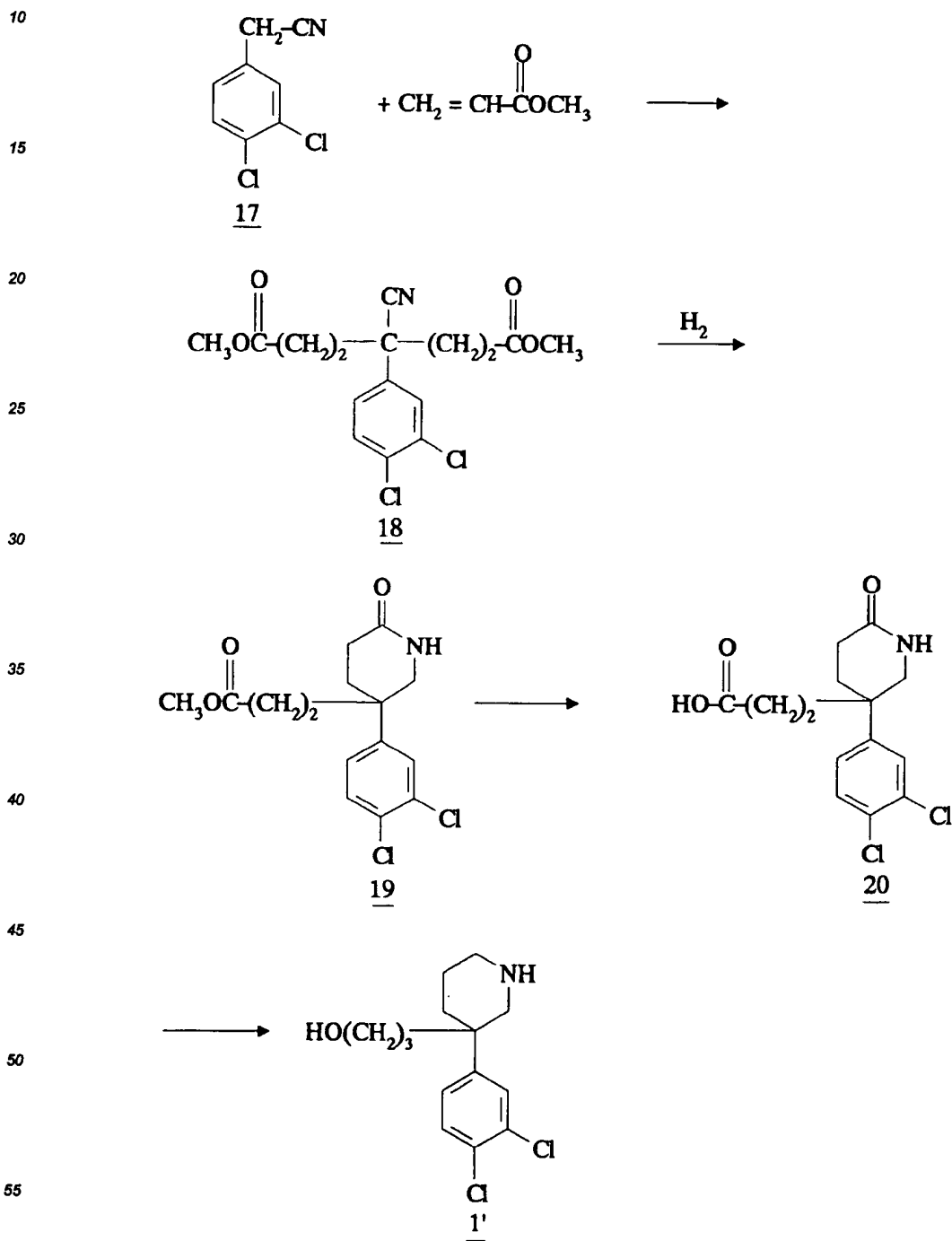
ainsi que leur sels éventuels sont nouveaux et constituent un aspect ultérieur de la présente invention.

Parmi ces composés, ceux de formule (V) dans laquelle Ar est phényle, R'_2 est un groupe $-\text{NR}_3\text{COR}_4$, R_3 étant méthyle et R_4 étant (C_1-C_7) alkyle, et Y est l'hydrogène ou un groupe N-protecteur, ainsi que leurs sels éventuels sont des produits avantageux.

Les composés de formule (V), dans laquelle Ar est phényle, R₂' est un groupe -NR₃COR₄, R₃ et R₄ étant tous les deux méthyle et Y est l'hydrogène ou un groupe protecteur, notamment *tert*-butoxycarbonyl, trityle ou benzyle, ainsi que leurs sels éventuels, sont particulièrement préférés selon l'invention.

Les composés de formule 1 dans lesquels E représente un hydroxyle sont préparés par des méthodes connues. Le SCHEMA 1 suivant résume l'une de ces méthodes pour les composés de formule 1'.

SCHEMA 1



Les composés 3, 4, 5, 6, 7, 7a sont connus ou préparés par des méthodes connues.

Ces composés peuvent être utilisés sous forme marquée, par exemple au tritium, ou à l'iode radioactif, pour préparer des composés (I) selon l'invention marqués.

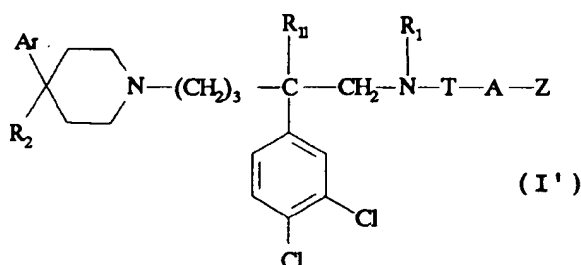
Dans ce cas on opère à partir d'un composé 3, 4, 5, 6, 7, 7a dans lequel le radical Z est substitué par un atome d'iode puis on échange cet atome d'iode par un tritium ou un atome d'iode radioactif pour préparer un composé marqué 3*, 4*, 5*, 6*, 7* et 7*a permettant de préparer un composé de formule (I*) marqué, plus particulièrement un composé de formule (IV*) marqué.

L'alcool (1') obtenu selon le schéma 1 est racémique. On peut éventuellement effectuer la séparation de ses isomères optiques par des méthodes connues, par exemple par chromatographie ou recristallisation puis préparer le mésylate optiquement pur correspondant et préparer ainsi les composés selon l'invention sous forme optiquement pure.

L'alcool (1'), qui constitue l'intermédiaire clé dans la synthèse des composés de formule (IV), particulièrement préférés en tant qu'antagonistes puissants et sélectifs du récepteur NK₃ humain, est un composé nouveau. La forme racémique de cet alcool, les deux énantiomères (+) et (-) et les sels de ces composés sont donc un autre aspect de la présente invention, l'isomère (+) et ses sels d'addition acides étant particulièrement préférés.

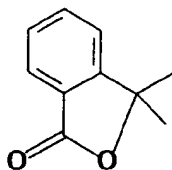
Selon un autre aspect, la présente invention a pour objet l'utilisation d'un composé non peptidique antagoniste spécifique du récepteur NK₃ humain ayant une très forte affinité pour ledit récepteur, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de toute pathologie dans laquelle la neurokinine B intervient, en particulier pour la préparation de médicaments destinés à combattre les maladies psychiatriques, les maladies d'origine psychosomatique, l'hypertension, les pathologies liées à des désordres de neuromodulation ou neurotransmission NK₃ dépendante.

L'invention concerne en particulier l'utilisation d'un composé de formule (I'):



dans laquelle :

- Ar représente un pyrid-2-yle ou un phényle non substitué ou substitué par un halogène, un méthyle ou un (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₁ représente le groupe méthyle ;
- R₁₁ représente l'hydrogène ;
- ou R₁ et R₁₁ ensemble représentent un groupe -(CH₂)₃- ;
- R₂ représente un hydroxy ; un (C₁-C₇)alcoxy ; un (C₁-C₇)acyloxy ; un cyano ; un groupe -NR₆R₇ ; un groupe -NR₃COR₄, un groupe -NR₃COOR₈ ; un groupe -NR₃SO₂R ; un groupe -NR₃CONR₁₀R₁₂ ; un groupe (C₁-C₇)acyl ; un (C₁-C₇) alcoxycarbonyl ; un groupe CONR₁₀R₁₂ ; un groupe -CH₂OH ; un (C₁-C₇) alcoxyméthyle ; un (C₁-C₇)acyloxyméthyle ; un (C₁-C₇)alkylaminocarbonyl oxyméthyle ; un groupe -CH₂NR₁₃R₁₄ ; un groupe -CH₂NR₃COR₄ ; un groupe -CH₂NR₃COOR₈ ; un groupe -CH₂NR₃SO₂R₉ ; un groupe -CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂ ; ou R₂ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
- ou Ar et R₂ ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un groupe de formule :



- R₃ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle;
- R₄ représente un hydrogène, un (C₁-C₇)alkyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ;
- ou R₃ et R₄ ensemble représentent un groupe -(CH₂)_n- ;
- 5 - n est 3 ou 4 ;
- T représente un méthylène, un carbonyle, un groupe -COO-, un groupe -CONR₅- ;
- A représente une liaison directe, un méthylène, un éthylène, un propylène, un vinylène ;
- ou -T-A- représente le groupe -SO₂-
- Z représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un nitro ;
- 10 - R₆ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₆ et R₇ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₇ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ; ou R₆ et R₇ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
- 15 - R₈ représente un (C₁-C₇)alkyle ou un phényle ;
- R₉ représente un (C₁-C₇)alkyle; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁-C₇)alcoxy, un carboxy, un (C₁-C₇)-alcoycarbonyl, un (C₁-C₇)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents;
- 20 - R₁₀ et R₁₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₂ peut de plus représenter un (C₃-C₇) cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyle ou un phényle ; ou R₁₀ et R₁₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
- 25 - R₁₃ et R₁₄ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₄ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;

ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments tels que définis ci-dessus et avantageusement pour la préparation de médicaments utiles pour traités l'hypertension.

L'affinité des composés de formule (I') pour les récepteurs aux tachykinines a été évaluée in vitro par plusieurs essais biochimiques utilisant des radioligands:

- 1°) La liaison de [¹²⁵I] BH-SP (Substance P marquée à l'iode 125 à l'aide du réactif de Bolton-Hunter) aux récepteurs NK₁ du cortex de rat, de l'iléon de cobaye et des cellules lymphoblastiques humaines.
- 35 2°) La liaison [¹²⁵I] His-NK_A aux récepteurs NK₂ du duodénum de rat ou de l'iléon de cobaye.
- 3°) La liaison [¹²⁵I] His [MePhe⁷] NK_B aux récepteurs NK₃ du cortex cérébral de rat, du cortex cérébral de cobaye et du cortex cérébral de gerbille ainsi qu'aux récepteurs clonés NK₃ humains exprimés par des cellules CHO (Buell et al., FEBS Letters, 1992, 299, 90-95).

Les essais ont été effectués selon X. Emonds-Ait et al. (Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413).

- 40 Les composés selon l'invention inhibent fortement la liaison de [¹²⁵I]His[MePhe⁷] NK_B aux récepteurs NK₃ du cortex cérébral de cobaye et de gerbille ainsi qu'aux récepteurs clonés NK₃ humain : la constante d'inhibition K_i est généralement inférieure à 5.10⁻⁹M. Pour les mêmes composés on a constaté que la constante d'inhibition (K_i) pour les récepteurs NK₃ du cortex cérébral de rat est supérieure à 10⁻⁷M et que la constante d'inhibition (K_i) pour le récepteur NK₂ du duodénum de rat et les récepteurs NK₁ du cortex de rat est généralement supérieure ou égale à 10⁻⁷ M.

A titre de comparaison, on a mesuré, selon les conditions opératoires décrites ci-dessus les constantes d'inhibition vis-à-vis des différents récepteurs pour le composé A. L'antagonisme de la liaison à l'élédoisine décrit dans la demande EP 512901 correspond à la constante d'inhibition sur le récepteur NK₃ de rat :

$$K_i = 10^{-7} \text{ M}$$

- 50 Pour le récepteur NK₃ humain, la constante d'inhibition du composé A est K_i = 1.10⁻⁹ M.

Pour le récepteur NK₂ de duodénum de rat, la constante d'inhibition du composé A est K_i = 1.10⁻¹⁰ M.

Ainsi le composé A n'est pas sélectif du récepteur NK₃ humain contrairement à ce qui est observé pour les composés de formule (I) selon la présente invention.

- 55 Le chlorhydrate de N-méthyl-N-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-hydroxy-4-phényl-pipéridin-1-yl)pentyl]benzamide décrit à l'exemple 22 de la demande EP 474561 appartient à la famille des composés (I') selon la présente invention ; ses constantes d'inhibition montrent la grande spécificité et la forte affinité de ce composé pour le récepteur NK₃ humain :

récepteur NK₃ humain, K_i = 5.10⁻⁹ M

récepteur NK₂ de duodénum de rat, Ki = 5.10⁻⁷ M

récepteur NK₁ de cortex de rat, Ki = 5.10⁻⁷ M.

Les composés selon la présente invention ont également été évalués in vivo sur deux modèles animaux.

Chez le gerbille, un comportement de rotation est induit par administration intrastriale d'un agoniste spécifique du récepteur NK₃ : le senktide ; on a constaté qu'une application unilatérale de senktide dans le striatum de gerbille conduit à de fortes rotations contralatérales qui sont inhibées par les composés selon l'invention administrés soit par voie intrapéritonéale, soit par voie orale.

Ce résultat montre que les composés selon l'invention passent la barrière hémato-méningée et qu'ils sont susceptibles de bloquer, au niveau du système nerveux central, l'action propre aux récepteurs NK₃. Ils pourront ainsi être utilisés pour le traitement de toute pathologie centrale NK₃ dépendante, tel que les maladies psychiatriques, ou de toute pathologie médiée au niveau central par le récepteur NK₃, telle que les maladies psychosomatiques.

Chez le cobaye, une injection de senktide par voie intraveineuse ou intracérébroventriculaire induit une hypertension qui est supprimée par l'administration par voie orale ou intraveineuse des composés selon l'invention.

Ce résultat montre que les composés selon l'invention agissent au niveau cardiovasculaire et qu'ils sont capables de bloquer l'action propre aux récepteurs NK₃ à ce niveau, notamment l'hypertension (Nakayama et al., Brain Res. 1992, 595, 339-342, Takano and Kamiya, Asia Pacific. J. Pharmacol., 1991, 6, 341-346, Saigo et al., Neuroscience Letters, 1993, 159, 187-190).

Dans ces tests, les composés selon l'invention sont actifs à des doses variant de 0,1 mg à 3 mg par kg par voie orale, intraveineuse ou intrapéritonéale.

Les composés utiles pour la préparation de médicaments selon l'invention sont généralement administrés en unité de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), avantageusement de formule (II) ou (III), de préférence un composé de formule (IV) ayant une affinité très forte pour le récepteur NK₃ humain, caractérisée par une constante d'inhibition Ki inférieure à 5.10⁻⁹M dans les études de fixation du ligand.

Les composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, préférentiellement à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Les maladies pour le traitement desquelles les composés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés, sont par exemple les maladies associées à un dysfonctionnement des systèmes dopaminergiques telle que la schizophrénie, la maladie de Parkinson, les maladies associées à un dysfonctionnement des systèmes noradrénergiques tels que l'anxiété, les troubles de la vigilance ainsi que les maladies épileptiques de toute forme et en particulier le Grand Mal, la démence, les maladies neurodégénératives, et les maladies périphériques dans lesquelles la participation du système nerveux central et/ou du système nerveux périphérique se fait par l'intermédiaire de la neurokinine B agissant comme neurotransmetteur ou neuromodulateur central tels que la douleur, la migraine, l'inflammation aigue ou chronique, les troubles cardiovasculaires en particulier l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, et les troubles du rythme, les troubles respiratoires (asthme, rhinite, toux, bronchites, allergies, hypersensibilité), les troubles du système gastrointestinal tels que ulcère oesophagique, colite, désordres liés au stress (stress-related disorders), syndrome du colon irritable (IBS), les maladies inflammatoires du colon (IBD), hypersécrétion acide (acidic secretion), les troubles du système urinaire (incontinence, vessie neurologique), les maladies du système immunitaire (arthrite rhumatoïde), et plus généralement toute pathologie neurokinine B dépendante.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose de divers po-

lymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycerol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

5 Une préparation sous forme de sirop ou d'éllixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

10 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec de liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant en outre, par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif, seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple, α -, β -, γ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine, méthyl- β -cyclodextrine.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

25 Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,5 à 1000 mg de principe actif, de préférence de 2,5 à 250 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

30 Les compositions susdites peuvent également renfermer d'autres produits actifs utiles pour la thérapeutique souhaitée tels que, par exemple, des bronchodilatateurs, des antitussifs ou des antihistaminiques.

Grâce à leur très forte affinité pour le récepteur NK₃ humain et à leur grande sélectivité, les composés selon l'invention pourront être utilisés, sous forme radiomarkée comme réactifs de laboratoire.

Par exemple, ils permettent d'effectuer la caractérisation, l'identification et la localisation du récepteur NK₃ humain dans des coupes de tissus, ou du récepteur NK₃ chez l'animal entier par autoradiographie.

35 Les composés selon l'invention permettent également d'effectuer le tri ou screening des molécules en fonction de leur affinité pour le récepteur NK₃ humain. On opère alors par une réaction de déplacement du ligand radiomarké, objet de la présente invention de son récepteur NK₃ humain.

Dans les exemples qui vont suivre, les abréviations suivantes sont utilisées:

- 40 TA : température ambiante
F: point de fusion
TEA : triéthylamine
Pd/C : Palladium sur charbon à 10 %
DCM : dichlorométhane
45 THF : tétrahydrofurane
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
AcOEt : acétate d'éthyle
MeOH : méthanol
50 HPLC: chromatographie liquide sous haute pression
Me : méthyle
Et : éthyle
iPr : isopropyle
Bu : n-butyle
55 C₆H₅ : phényle
HCl : acide chlorhydrique
(Boc)₂O: di-*tert*-butyldicarbonate
Boc = *tert*-butoxycarbonyl

BOP: Benzotriazol-1-yloxy tris diméthylaminophosphonium, hexafluorophosphate

NaCl : chlorure de sodium

MgSO₄ : sulfate de magnésium

Na₂SO₄ : sulfate de sodium

5 LiAlH₄ : hydrure d'aluminium et de lithium

NaOH: soude

NH₄Cl : chlorure d'ammonium

éther: éther diéthylique

éther iso : éther diisopropylique

10 K₂CO₃ : carbonate de potassium

éther chlorhydrique : solution saturée d'HCl dans l'éther.

silice H : gel de silice 60 H commercialisé par Merck (DARMSTAD).

RMN : résonnance magnétique nucléaire

s: singulet

15 se : singulet élargi

d: doublet

t: triplet

m: massif

mt : multiplet

20 td : triplet dédoublé

sd : singulet dédoublé.

PREPARATIONS

25 PREPARATION 1.1:

4-Phényl-4-pivaloylaminopipéridine.

A) 1-Benzyl-4-hydroxy-4-phénylpipéridine

30

Ce composé est préparé par action du phényllithium sur la 1-benzylpipéridin-4-one.

B) 4-Acétamido-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

35 Ce composé est obtenu selon la réaction de Ritter par addition d'acétonitrile sur le composé préparé à l'étape A.

C) Dichlorhydrate de 4-amino-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

40 On hydrolyse à reflux pendant 3 heures dans HCl 6N, le composé préparé à l'étape B. Après évaporation à sec, on dissout le résidu dans le méthanol, cristallise par addition d'acétone, filtre et sèche pour obtenir le composé attendu.

D) 1-Benzyl-4-phényl-4-pivaloylaminopipéridine.

45

On dissout 70 g du composé préparé à l'étape précédente dans 150 ml de dioxane, ajoute 85 ml de TEA, puis 45 g de chlorure de pivaloyle. Après 2 heures sous agitation à 60°C, on évapore, reprend dans DCM, lave par de la soude diluée, par une solution de NaCl puis sèche sur MgSO₄ et évapore. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM. On obtient 43 g du produit attendu sous forme d'huile.

50

E) 4-Phényl-4-pivaloylaminopipéridine.

13 g du composé obtenu à l'étape précédente sont dissous dans 20 ml d'éthanol à 95 % ; on ajoute 1,5 g de Pd/C puis on hydrogène pendant 24 heures à température ambiante, sous pression atmosphérique, on filtre, évapore, pour obtenir une huile qui cristallise en donnant 8 g de produit attendu.

55

PREPARATION 1.2:

4-Phényl-4-(pivaloyl-N-méthylamino)pipéridine.

5 A) 1-Benzyl-4-(N-*tert*-butoxycarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 14,5 g de dichlorhydrate de 4-amino-1-benzyl-4-phénylpipéridine obtenu à l'étape C de la Préparation 1.1, 12 ml de TEA dans 100 ml de dioxane, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 12 g de (Boc)₂O dans 50 ml de dioxane et chauffe pendant 18 heures à 50°C. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave par une solution tampon pH = 2, par une solution de NaOH 1N, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 13 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther/heptane.

15 B) 4-(N-*tert*-butoxycarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

On hydrogène pendant 72 heures à TA et à pression atmosphérique un mélange de 13 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,5 g de palladium sur charbon à 10 % dans 300 ml d'EtOH 95. On filtre le catalyseur sur Céélite et évapore sous vide le filtrat. On obtient 9,7 g du produit attendu.

20 C) 4-(N-*tert*-butoxycarbonylamino)-4-phényl-1-tritylpipéridine.

13,25 g du composé obtenu à l'étape précédente et 5 g de TEA sont dissous dans 150 ml de DCM à 0°C, sous azote. On ajoute goutte à goutte 13,4 g de chlorure de trityle et laisse 1 heure sous agitation. On évapore, reprend par de l'éther, lave à l'eau, par une solution tampon à pH 2, une solution de NaCl, puis sèche sur MgSO₄ et évapore. On obtient 23 g du produit attendu sous forme d'huile.

D) 4-(N-Méthylamino)-4-phényl-1-tritylpipéridine.

On chauffe à 60°C, sous azote, une suspension de 5 g de LiAlH₄ dans 100 ml de THF et ajoute, goutte à goutte, une solution de 23 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de THF. Après 2 heures au reflux, on hydrolyse par 25 ml d'eau, filtre, évapore. On obtient 17 g du produit attendu qui cristallise dans du méthanol à chaud, F = 125°C.

35 E) 4-(Pivaloyl-N-méthylamino)-4-phényl-1-tritylpipéridine.

2,6 g du composé obtenu à l'étape précédente sont dissous dans 15 ml de pyridine, on ajoute 500 mg de DMAP et 4 ml de chlorure de pivaloyle. On laisse réagir 72 heures à 70°C sous azote puis on évapore, dissout dans AcOEt, lave par de l'eau, une solution tampon à pH = 2, une solution de soude à 5 %, une solution de NaCl, puis on sèche sur MgSO₄. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange pentane-/AcOEt. On obtient le produit attendu (1,5 g) sous forme d'huile.

F) 4-Phényl-4-(Pivaloyl-N-méthylamino)pipéridine.

1,5 g du produit obtenu à l'étape précédente sont dissous dans un mélange de 20 ml d'acide formique et 20 ml d'eau. Après 1 heure sous agitation, on filtre, neutralise le filtrat par addition à froid d'une solution de NaOH à 40 % puis extrait 3 fois par 50 ml de DCM ; on sèche sur MgSO₄ et évapore. On obtient 700 mg du produit attendu sous forme d'un produit pâteux, F = 50-55°C.

PREPARATION 1.3

50

4-(Acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

A) 4-(Acétyl-N-méthylamino)-4-phényl-1-tritylpipéridine.

On refroidit à 0°C, sous azote, une solution de 2,8 g du composé obtenu à l'étape D de la Préparation 1.2 dans 20 ml de DCM et ajoute 1,5 ml de TEA puis 0,55 g de chlorure d'acétyle. On laisse 2 heures sous agitation et concentre sous vide le mélange réactionnel. On reprend le résidu à l'AcOEt, lave par une solution tampon pH = 2, par une solution de NaOH à 5 %, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous

vide le solvant. On obtient 3 g du produit attendu.

B) 4-(Acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

- 5 On chauffe à 60°C pendant 1 heure une solution de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 30 ml d'acide formique dans 15 ml d'eau. On ajoute 50 ml d'eau au mélange réactionnel, filtre, lave le filtrat à l'éther, alcalinise la phase aqueuse à pH > 10 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait au DCM, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1 g du produit attendu sous forme d'huile.

10 PREPARATION 1.4

p-Toluènesulfonate de 4-[(acétyl-N-méthylamino)méthyl]-4-phénylpipéridine.

A) 4-(aminométhyl)-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

- 15 On refroidit à 0°C une suspension de 2,8 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 50 ml de THF et ajoute, goutte à goutte, une solution de 20 g de 1-benzyl-4-cyano-4-phénylpipéridine dans 50 ml de THF. On laisse 1 heure sous agitation à TA puis chauffe à 40°C pendant 1 heure. On refroidit au bain de glace le mélange réactionnel, ajoute successivement 3 ml d'eau, 3 ml d'une solution de NaOH 4N et 12 ml d'eau. On filtre les sels minéraux et évapore sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/3 ; v/v) à (100/10 ; v/v). On obtient 11 g du produit attendu.

B) 1-Benzyl-4-[(N-formylamino)méthyl]-4-phénylpipéridine.

- 25 A un mélange de 11 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 76 ml d'acide formique on ajoute, à TA et goutte à goutte, 25 ml d'anhydride acétique puis on laisse 5 heures sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, alcalinise à pH = 14 par ajout de NaOH concentrée, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 12 g du produit attendu.

30 C) 1-Benzyl-4-[(N-méthylamino)méthyl]-4-phénylpipéridine.

- On chauffe à 40°C une suspension de 3,9 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 50 ml de THF, ajoute, goutte à goutte, une solution de 12 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de THF puis chauffe à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement au bain de glace on ajoute successivement 4 ml d'eau, 4 ml d'une solution de NaOH 4N et 12 ml d'eau. On filtre les sels minéraux et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu à l'éther, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 10 g du produit attendu.

D) 4-[(Acétyl-N-méthylamino)méthyl]-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

- 40 A une solution de 3,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,4 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM on ajoute 0,863 g de chlorure d'acétyle et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On obtient 2,4 g du produit attendu.

E) p-Toluènesulfonate de 4-[(acétyl-N-méthylamino)méthyl]-4-phénylpipéridine.

- 50 On hydrogène, à TA et à pression atmosphérique, un mélange de 2,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,2 g d'acide p-toluènesulfonique monohydrate, 0,23 g du palladium sur charbon à 10 % et 100 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le filtrat. On obtient 2,7 g du produit attendu.

PREPARATION 1.5

- 55 4-[(N'-éthyl-N-méthyluréido)méthyl]-4-phénylpipéridine.

A) 1-Benzyl-4-[(N'-éthyl-N-méthyluréido)méthyl]-4-phénylpipéridine.

A une solution de 2,7 g du composé obtenu à l'étape C de la PREPARATION 1.4 dans 50 ml de DCM, on ajoute à TA une solution de 0,71 g d'isocyanate d'éthyle dans 10 ml de DCM et laisse 1 heure sous agitation.
 5 On concentre sous vide le mélange réactionnel et chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/2,5 ; v/v). On obtient 1,7 g du produit attendu.

B) 4-[(N'-éthyl-N-méthyluréido)méthyl]-4-phénylpipéridine.

10 On hydrogène à 40°C et à pression atmosphérique un mélange de 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,2 g de palladium sur charbon à 10 % et 50 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le filtrat. On obtient 1,23 g du produit attendu.

PREPARATION 1.6

15

p-Toluènesulfonate de 4-[(N',N'-diéthyl-N-méthyluréido)méthyl]-4-phénylpipéridine.

A) 1-Benzyl-4-[(N',N'-diéthyl-N-méthyluréido)méthyl]-4-phénylpipéridine.

20 A une solution de 4 g du composé obtenu à l'étape C de la PREPARATION 1.4, 1,55 g de triéthylamine dans 30 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute à TA 1,92 g de chlorure de N,N-diéthylcarbamoyl et chauffe à reflux pendant 2 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/2 ; v/v). On obtient 2,5 g du produit attendu.

25

B) p-Toluènesulfonate de 4-[(N',N'-diéthyl-N-méthyluréido)méthyl]-4-phénylpipéridine.

On hydrogène à 30°C et à pression atmosphérique un mélange de 2,4 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1 g d'acide p-toluènesulfonique monohydrate, 0,24 g de palladium sur charbon à 10 % et 50 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le filtrat. On obtient 2,8 g du produit attendu.
 30

PREPARATION 1.7

35

Dichlorhydrate de 4-phényl-4-(pipérid-1-yl)pipéridine, dihydrate.

A) 1-Benzyl-4-cyano-4-(pipérid-1-yl)pipéridine.

On dissout 12,16 g de chlorhydrate de pipéridine et 18,9 g de 1-benzylpipérid-4-one dans 50 ml d'un mélange MeOH/H₂O (50/50 ; v/v). On ajoute goutte à goutte 5,3 g de NaCN en solution dans 20 ml d'eau. Après
 40 48 heures sous agitation, on filtre le précipité formé, rince à l'eau et sèche pour obtenir 27 g du produit attendu.

B) 1-Benzyl-4-phényl-4-(pipérid-1-yl)pipéridine.

On prépare une solution de bromure de phénylmagnésium à partir de 1,5 g de magnésium, 12 g de bromure de phényle dans 50 ml d'éther. Après 1 heure d'agitation, on ajoute goutte à goutte à TA une solution de 10 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml d'éther et laisse 30 minutes sous agitation. On verse le mélange réactionnel sur 300 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, après décantation lave à l'eau, extrait par une solution d'HCl 2N, lave la phase aqueuse acide au DCM, alcalinise la phase aqueuse par ajout de NaOH concentrée, extrait au DCM, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie l'huile obtenue sur silice en éluant par le mélange DCM/MeOH/NH₄OH (50/50/1 ; v/v/v). On obtient
 50 4,2 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

C) Dichlorhydrate de 4-phényl-4-(pipérid-1-yl)pipéridine, dihydrate.

55

A une solution de 4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 25 ml de DCM, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 1,6 g de CNBr dans 20 ml de chloroforme et chauffe à reflux pendant 1 heure. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans 50 ml d'une solution d'HCl 6N et chauffe à reflux pendant 4 heures. Puis on laisse une nuit sous agitation à TA, ajoute du charbon animal, filtre, alcalinise

le filtrat par ajout de NaOH à 40 %, extrait deux fois à l'éther, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide. On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 3 g du produit attendu.

5 PREPARATION 1.8

Chlorhydrate de 4-(formylamino)-4-phénylpipéridine.

A) Chlorhydrate de 1-benzyl-4-(formylamino)-4-phénylpipéridine.

10

A une solution de 2 g du composé obtenu à l'étape C de la PREPARATION 1.1, 0,9 g de formiate de sodium dans 14 ml d'acide formique on ajoute goutte à goutte 4,5 ml d'anhydride acétique et laisse 48 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, alcalinise par ajout de NaOH concentrée, extrait au DCM, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On reprend le produit obtenu au DCM, aci-

15

dicifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 1,7 g du produit attendu après cristallisation dans l'acétone, F = 225°C (déc).

B) Chlorhydrate de 4-(formylamino)-4-phénylpipéridine.

20

On hydrogène à TA et à pression atmosphérique, un mélange de 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,2 g de palladium sur charbon à 10 % et 50 ml d'EtOH 95. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le filtrat. On obtient 1,1 g du produit attendu après cristallisation dans l'acétone, F = 217°C.

PREPARATION 1.9

25

p-Toluènesulfonate de 4-(formyl-N-éthylamino)-4-phénylpipéridine.

A) 1-Benzyl-4-(N-éthylamino)-4-phénylpipéridine.

30

A une suspension de 1,5 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 20 ml de THF on ajoute une solution de 5 g de 4-acétamido-1-benzyl-4-phénylpipéridine dans 50 ml de THF et chauffe à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on ajoute une solution de 1 ml de NaOH concentrée dans 8 ml d'eau, filtre les sels minéraux et évapore sous vide le filtrat. On dissout l'huile obtenue dans 50 ml de THF, ajoute cette solution à une suspension de 1,5 ml d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 20 ml de THF et chauffe à reflux pendant

35

1 heure. On hydrolyse par ajout d'une solution de 0,5 ml de NaOH concentrée dans 6 ml d'eau, filtre les sels minéraux et évapore sous vide le filtrat. On obtient 4,8 g du produit attendu que l'on utilise tel quel à l'étape suivante.

B) p-Toluènesulfonate de 1-benzyl-4-(formyl-N-éthylamino)-4-phénylpipéridine.

40

A une solution de 4,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml d'acide formique on ajoute goutte à goutte 13 ml d'anhydride acétique et chauffe à 40°C pendant 24 heures. On ajoute 30 ml d'acide formique puis 25 ml d'anhydride acétique et poursuit le chauffage à 40°C pendant 24 heures. On ajoute à nouveau 30 ml d'acide formique puis 25 ml d'anhydride acétique et continue le chauffage à 40°C pendant 24 heures.

45

On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, alcalinise par ajout de NaOH concentrée, extrait au DCM, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans 50 ml d'acétone, ajoute 2,8 g d'acide p-toluènesulfonique monohydrate et laisse en cristallisation. On obtient 6,3 g du produit attendu, F = 199°C.

50

C) p-Toluènesulfonate de 4-(formyl-N-éthylamino)-4-phénylpipéridine.

On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 6,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,7 g de palladium sur charbon à 10 % et 100 ml d'EtOH 95. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le filtrat. On obtient 4,78 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange acétone/éther, F = 151°C.

55

PREPARATION 1.10

p-Toluènesulfonate de 4-(cyclopropylcarbonyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

5 A) 1-Benzyl-4-(N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

A une suspension de 12,5 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 100 ml de THF, on ajoute goutte à goutte, une solution de 38,8 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.8 (sous forme de base libre, $F = 140^{\circ}\text{C}$) dans 400 ml de THF et on chauffe à reflux pendant 3 heures. On hydrolyse par ajout d'une
 10 solution de 5 ml de NaOH concentrée dans 45 ml d'eau, filtre les sels minéraux et concentre sous vide le filtrat. On obtient 38 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) 1-Benzyl-4-(cyclopropylcarbonyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

15 On refroidit à 0°C une solution de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,5 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, 0,58 ml de chlorure de cyclopropanecarbonyle et laisse 2 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel deux fois à l'eau, par une solution de NaOH 1N, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,8 g du produit attendu.

20

C) p-Toluènesulfonate de 4-(cyclopropylcarbonyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 1,8 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,85 g d'acide para-toluènesulfonique monohydrate, 0,35 g de palladium sur charbon à 10 % et 100
 25 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur sur Célite et évapore sous vide le filtrat. On obtient 1,5 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange acétone/AcOEt.

PREPARATION 1.11

30 Chlorhydrate de 4-(cyclopropylcarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

A) 1-Benzyl-4-(cyclopropylcarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

On refroidit à -20°C une solution de 1 g du composé obtenu à l'étape C de la PREPARATION 1.1, 1,7 ml de triéthylamine dans 30 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, 0,22 ml de chlorure de cyclopropanecarbonyle et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On extrait le mélange réactionnel au DCM, lave deux fois à l'eau, par une solution de NaOH 0,5N, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu à l'AcOEt, essore les cristaux formés, les lave à l'AcOEt puis à l'éther. On obtient 0,77 g du produit attendu.

40

B) Chlorhydrate de 4-(cyclopropylcarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

On hydrogène à 35°C et à pression atmosphérique un mélange de 0,77 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,14 g de palladium sur charbon à 10 % et 40 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le filtrat. On reprend le résidu au DCM, acidifie à $\text{pH} = 1$ par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 0,6 g du produit attendu.

45

PREPARATION 1.12

50 Chlorhydrate de 4-(cyclobutylcarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

A) 1-Benzyl-4-(cyclobutylcarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

On refroidit à 0°C une solution de 1,5 g du composé obtenu à l'étape C de la PREPARATION 1.1, 2,1 ml de triéthylamine dans 30 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, 0,45 ml de chlorure de cyclobutanecarbonyle et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On extrait au DCM, lave deux fois à l'eau, par une solution de NaOH 0,5N, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,1 g du produit attendu après cristallisation dans l'AcOEt, puis recristallisation dans l'éther.

55

B) Chlorhydrate de 4-(cyclobutylcarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

On hydrogène à 35°C et à pression atmosphérique un mélange de 1,1 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,18 g de palladium sur charbon à 10 % et 60 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur sur Célide et évapore sous vide le filtrat. On reprend le résidu au DCM, acidifie par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 0,92 g du produit attendu.

PREPARATION 1.13

10 Chlorhydrate de 4-(cyclohexylcarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

A) 1-Benzyl-4-(cyclohexylcarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de la PREPARATION 1.12 à partir de 15 1,5 g du composé obtenu à l'étape C de la PREPARATION 1.1 et 0,75 ml de chlorure de cyclohexanecarbonyle. On obtient 1,3 g du produit attendu.

B) Chlorhydrate de 4-(cyclohexylcarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

20 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la PREPARATION 1.12. On obtient 0,9 g du produit attendu.

PREPARATION 1.14

25 p-Toluènesulfonate de 4-méthoxycarbonyl-4-phénylpipéridine.

A une solution de 10 g de p-toluènesulfonate de 4-carboxy-4-phénylpipéridine dans 300 ml de MeOH, on ajoute 1 g d'acide para-toluènesulfonique monohydrate et chauffe à reflux pendant 3 jours. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans l'acétone et ajoute de l'éther jusqu'à précipitation. Après essorage du précipité formé, on obtient 9,34 g du produit attendu.

30

PREPARATION 1.15

4-(N-méthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

35 A) 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-carboxy-4-phénylpipéridine.

A un mélange de 30 g de p-toluènesulfonate de 4-carboxy-4-phénylpipéridine dans 300 ml de dioxane, on ajoute 30 ml d'eau, 32,9 g de K₂CO₃, puis chauffe à 60°C et ajoute lentement 18,21 g de *di-tert*-butyldicarbonate. On chauffe ensuite 2 heures à 60°C puis 30 minutes à reflux. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu au DCM, lave au tampon pH = 2, acidifie à pH = 4 par ajout d'HCl 2N, extrait au DCM, 40 lave au tampon pH = 2, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide. On obtient 23,7 g du produit attendu.

B) 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-(N-méthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

45

A une solution de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de DCM et 5 ml de DMF, on ajoute 1,98 g de triéthylamine, puis 0,49 g de chlorhydrate de méthylamine. On refroidit au bain de glace, ajoute 2,39 g de BOP et laisse 24 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave à l'eau, par une solution tampon pH = 2, à l'eau, 50 par une solution de NaOH à 10 %, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide. On obtient 1,4 g du produit attendu.

C) 4-(N-méthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

55 A une solution de 1,4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de MeOH, on ajoute 4 ml d'HCl concentré et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu au DCM, lave à l'eau, deux fois par une solution à 10 % de NaOH, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,6 g du produit attendu.

PREPARATION 1.16

4-(N-n-butylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

5 A) 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-(N-n-butylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la PREPARATION 1.15 à partir de 1,0 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.15 et 0,24 g de n-butylamine. On obtient 1,3 g du produit attendu que l'on utilise tel quel à l'étape suivante.

10

B) 4-(N-n-butylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de la PREPARATION 1.15. On obtient 0,4 g du produit attendu.

15

PREPARATION 1.17

Trifluoroacétate de 4-(N,N-diéthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

20 A) 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-(N,N-diéthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la PREPARATION 1.15 à partir de 1,5 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.15 et 0,8 g de chlorhydrate de diéthylamine. On obtient 1,7 g du produit attendu.

25

B) Trifluoroacétate de 4-(N,N-diéthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

On dissout 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml d'acide trifluoroacétique et agite à TA pendant 30 minutes. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'éther et évapore sous vide. On obtient 2,8 g du produit attendu sous forme d'huile.

30

PREPARATION 1.18

4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridine.

35

A) 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridine.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la PREPARATION 1.15 à partir de 1 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.15 et 0,23 g de pyrrolidine. On obtient 1,0 g du produit attendu.

40

B) 4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 1,0 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 25 ml de MeOH, on ajoute 3 ml d'HCl concentré et agite 1 heure à 35-40°C. On concentre sous vide, reprend le résidu au MeOH et évapore sous vide le solvant. On extrait le résidu à l'éther, lave deux fois par une solution à 10 % de NaOH, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,43 g du produit attendu.

45

50 PREPARATION 1.19

4-(N-méthoxy-N-méthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

55 A) 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-(N-méthoxy-N-méthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la PREPARATION 1.15 à partir de 1,5 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.15 et 0,71 g de chlorhydrate de O-méthyl-N-méthylhydroxylamine. On obtient 1,71 g du produit attendu.

B) 4-(N-méthoxy-N-méthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de la PREPARATION 1.15 à partir de 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente. On obtient 1,1 g du produit attendu.

PREPARATION 1.20

Chlorhydrate de 4-(méthylsulfonamido)-4-phénylpipéridine.

A) p-Toluènesulfonate de 1-benzyl-4-(méthylsulfonamido)-4-phénylpipéridine.

On refroidit à 0°C, sous atmosphère d'azote, un mélange de 5 g du composé obtenu à l'étape C de la PREPARATION 1.1, 10 ml de triéthylamine dans 100 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, 2,68 g de chlorure de mésyle et laisse 30 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave trois fois à l'eau, par une solution à 10 % de NaOH, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On dissout l'huile obtenue dans 50 ml d'acétone, ajoute 2,8 g d'acide p-toluènesulfonique monohydrate et, après agitation, évapore sous vide. On obtient 6,8 g du produit attendu.

B) Chlorhydrate de 4-(méthylsulfonamido)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 6,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans l'eau, on ajoute une solution à 40 % de NaOH, extrait au DCM, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. Sur le résidu obtenu (3,69 g) on ajoute 2,3 g de chloroformate de 1-chloroéthyle, 1 ml de 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine et laisse une nuit sous agitation. On évapore sous vide le mélange réactionnel, dissout le résidu dans du MeOH et chauffe à 60°C pendant 1 heure. On évapore sous vide le solvant, reprend le résidu dans l'acétone et essore les cristaux formés. On obtient 3 g du produit attendu.

PREPARATION 1.21

p-Toluènesulfonate de 4-(méthanesulfonyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

A) p-Toluènesulfonate de 1-benzyl-4-(méthanesulfonyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 2 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.10 dans 30 ml de DCM, on ajoute 1,6 ml de triéthylamine puis 0,9 ml de chlorure de mésyle puis on laisse 30 minutes sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel deux fois à l'eau, par une solution à 5 % de NaOH, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu à l'éther, filtre un insoluble et évapore sous vide le filtrat. On dissout le résidu dans l'acétone, ajoute 1,4 g d'acide p-toluènesulfonique monohydrate puis de l'éther jusqu'à cristallisation. Après essorage, on obtient 2,3 g du produit attendu, F = 175°C.

B) p-Toluènesulfonate de 4-(méthanesulfonyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 2,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,25 g de palladium sur charbon à 10 % dans 40 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le filtrat. On obtient 1,7 g du produit attendu sous forme de mousse.

PREPARATION 1.22

Di-p-toluènesulfonate de 4-(cyclopropylméthylamino)-4-phénylpipéridine.

A) 4-(Cyclopropylcarbonylamino)-4-phényl-1-tritylpipéridine.

On refroidit à +5°C un mélange de 0,565 g de chlorhydrate de 4-(cyclopropyl carbonylamino)-4-phénylpipéridine dans 50 ml de DCM, ajoute 0,565 g de chlorure de trityle puis 0,7 ml de triéthylamine et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther.

B) 4-(Cyclopropylméthylamino)-4-phényl-1-tritylpipéridine.

A une suspension de 0,5 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 50 ml de THF, on ajoute 0,9 g du composé obtenu à l'étape précédente et chauffe à reflux pendant 30 minutes. On hydrolyse par ajout d'une solution de 0,4 ml de NaOH concentrée dans 3 ml d'eau, filtre les sels minéraux et évapore sous vide le filtrat. On ajoute le produit obtenu à une suspension de 0,7 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 50 ml de THF et chauffe à reflux pendant 1 heure. On hydrolyse par ajout d'une solution de 0,5 ml de NaOH concentrée dans 4 ml d'eau, filtre les sels minéraux et évapore sous vide le filtrat. On obtient 0,5 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso.

C) Di-p-toluènesulfonate de 4-(cyclopropylméthylamino)-4-phénylpipéridine.

On chauffe à 50°C pendant 1 heure un mélange de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 7,5 ml d'acide formique et 7,5 ml d'eau. On filtre le mélange réactionnel, alcalinise le filtrat par ajout d'une solution à 40 % de NaOH, extrait au DCM, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On dissout le produit obtenu dans du DCM, ajoute 0,9 g d'acide p-toluènesulfonique monohydrate et chauffe à reflux. Après refroidissement, on essore les cristaux formés. On obtient 0,35 g du produit attendu après recristallisation dans le mélange acétone/éther.

PREPARATION 1.23

4-Hydroxyméthyl-4-phénylpipéridine.

On refroidit à -20°C une suspension de 1,16 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 50 ml de THF, ajoute 4 g du composé obtenu à la PREPARATION 1.14 et laisse sous agitation une nuit en laissant remonter la température à TA. On hydrolyse par ajout de 1,2 ml d'eau, puis 2,5 ml d'une solution à 10 % de NaOH et 2,5 ml d'eau. On dilue à l'éther, filtre les sels minéraux et évapore sous vide le filtrat. On obtient 1,8 g du produit attendu.

PREPARATION 1.24

Chlorhydrate de 4-spiro(phtalide-3)pipéridine.

A) 1-Benzyl-4-spiro(phtalide-3)pipéridine;

On refroidit à -70°C une solution de 10 g de N-méthylbenzamide dans 100 ml de THF et ajoute sous azote, 100 ml d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane. On laisse sous agitation en laissant remonter la température à 0°C, puis refroidit à -70°C et ajoute 7 g de 1-benzylpipérid-4-one en goutte à goutte. On laisse 30 minutes sous agitation, verse le mélange réactionnel sur 1 litre d'eau glacée, extrait deux fois par 500 ml d'éther, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1; v/v). On obtient 2,7 g du produit attendu.

B) Chlorhydrate de 4-spiro(phtalide-3)pipéridine.

On refroidit à 0°C une solution de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente, dans 20 ml de DCM, ajoute, sous atmosphère d'azote, 0,51 g de chloroformate de 1-chloroéthyle et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu dans 10 ml de MeOH et chauffe à 50°C pendant 35 minutes. On concentre sous vide. On obtient 0,66 g du produit attendu après cristallisation dans l'acétone, F = 280°C (déc).

PREPARATION 1.25

Dichlorhydrate de 4-hydroxy-4-(pyrid-2-yl)pipéridine.

A) Chlorhydrate de 1-benzyl-4-hydroxy-4-(pyrid-2-yl)pipéridine.

On dissout 25 g de 2-bromopyridine dans 100 ml de THF à -70°C, sous azote et on ajoute goutte à goutte une solution 1,6 M de n-butyllithium dans l'hexane puis une solution de 30 g de 1-benzylpipérid-4-one dans 25 ml de THF. On laisse la température remonter à TA, et, après une heure, on évapore partiellement les solvants, verse sur une solution saturée de NH₄Cl, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore.

On obtient une huile que l'on dissout dans 200 ml de DCM et on fait barbotter HCl gazeux pour former le chlorhydrate. Le produit attendu (21 g) cristallise dans un mélange méthanol/éther, F = 185°C.

B) Dichlorhydrate de 4-hydroxy-4-(pyrid-2-yl)pipéridine.

5

On dissout dans un minimum d'eau, 17,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, on ajoute de la soude à 40 %, extrait au DCM, sèche sur MgSO₄ et évapore. On obtient alors 15 g du produit de l'étape A sous forme d'amine libre. On dissout dans 150 ml de méthanol, ajoute 2,5 g de Pd/C à 10 % et 17 g de formiate d'ammonium. Après 2 heures sous agitation à TA puis 2 heures au reflux, on évapore, reprend le résidu dans du chloroforme, lave par une solution de soude à 5 %, une solution de NaCl saturée, sèche sur MgSO₄ et évapore. On dissout dans le méthanol et forme le dichlorhydrate (10 g) par addition d'une solution 4N de HCl dans l'éther, F = 230°C.

10

PREPARATION 1.26

15

4-Hydroxy-4-(2-méthoxyphényl)pipéridine.

A) 1-Benzyl-4-hydroxy-4-(2-méthoxyphényl)pipéridine.

On refroidit à -70°C, sous azote, une solution de 15 g de 2-bromoanisole dans 50 ml de THF, ajoute goutte à goutte une solution 1,6 M de n-butyllithium dans le THF et laisse 1 heure sous agitation. On refroidit à -70°C et ajoute goutte à goutte une solution de 15,2 g de 1-benzylpipérid-4-one dans 50 ml de THF. On laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA et après 1 heure concentre sous vide le mélange réactionnel. On reprend le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 14 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange AcOEt/éther/heptane.

25

B) 4-Hydroxy-4-(2-méthoxyphényl)pipéridine.

On laisse 2 heures sous agitation un mélange de 5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1 g de palladium sur charbon à 5 %, 5 g de formate d'ammonium dans 100 ml de MeOH. On filtre le mélange réactionnel et évapore sous vide le filtrat. On reprend le résidu au DCM, lave la phase organique par une solution de NaOH à 40 %, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,2 g du produit attendu, F = 200°C.

35

PREPARATION 1.27

Chlorhydrate de 4-(éthylaminocarbonyloxyméthyl)-4-phénylpipéridine.

A) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-(hydroxyméthyl)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 22,8 g du composé obtenu à la PREPARATION 1.23 dans 250 ml de 1,2-diméthoxyéthane on ajoute 26,05 g de di-*tert*-butyldicarbonate et chauffe à reflux pendant 2 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu au DCM, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 17,86 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther, F = 134°C.

45

B) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-(éthylaminocarbonyloxyméthyl)-4-phénylpipéridine.

On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 2,91 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,4 g d'isocyanate d'éthyle, 2 gouttes de triéthylamine dans 30 ml de toluène. Puis on chauffe à 100°C pendant 24 heures et concentre sous vide le mélange réactionnel. On reprend le résidu à l'éther, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,85 g du produit attendu sous forme d'huile.

55

C) Chlorhydrate de 4-(éthylaminocarbonyloxyméthyl)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 3,85 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de MeOH, on ajoute 10 ml

d'HCl concentré et chauffe à 60°C pendant 2 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'acétone et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,6 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange AcOEt/éther, F = 240-242°C.

5 PREPARATION 1.28

p-Toluènesulfonate de 4-phényl-4-(propionyl-N-méthylamino)pipéridine.

A) 4-(Acryloyl-N-méthylamino)-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

10

On refroidit à 0°C une solution de 1,5 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.10, 1,5 ml de triéthylamine dans 40 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 0,5 ml de chlorure d'acryloyle et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 2N, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,3 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther/pentane.

15

B) *p*-Toluènesulfonate de 4-(acryloyl-N-méthylamino)-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

A une solution de 1,15 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de DCM, on ajoute 0,59 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate et laisse en cristallisation. On obtient 1,65 g du produit attendu.

20

C) *p*-Toluènesulfonate de 4-phényl-4-(propionyl-N-méthylamino)pipéridine.

On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 1,64 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,2 g de palladium sur charbon à 10 % dans 100 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur sur Célite® et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,3 g du produit attendu.

25

PREPARATION 1.29

30

p-Toluènesulfonate de 4-(cyclohexylcarbonyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

A) *p*-Toluènesulfonate de 1-benzyl-4-(cyclohexylcarbonyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 1,5 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.10, 1,5 ml de triéthylamine dans 15 ml de DCM, on ajoute à TA et goutte à goutte 0,78 ml de chlorure de cyclohexanecarbonyle et laisse sous agitation pendant 2 heures. On lave le mélange réactionnel deux fois à l'eau, par une solution de NaOH 2N, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On dissout le résidu dans du DCM, ajoute 0,97 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate et concentre sous vide. On obtient 3,3 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange AcOEt/éther.

35

40

B) *p*-Toluènesulfonate de 4-(cyclohexylcarbonyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 3,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,35 g de palladium sur charbon à 10 % dans 100 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'écétone et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,2 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange AcOEt/éther, F = 160°C.

45

PREPARATION 1.30

50

4-Carbamoyl-4-phénylpipéridine.

A) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-carbamoyl-4-phénylpipéridine.

On refroidit à -20°C une solution de 1,5 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.15, 0,99 g de triéthylamine, 2,39 g de BOP dans 10 ml de DCM puis fait barboter de l'ammoniac gaz dans la solution. On laisse remonter la température à TA et laisse 2 heures sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon pH = 2, à l'eau, par une solution de NaOH à 10 %, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore

55

sous vide le solvant. On obtient 1,32 g du produit attendu.

B) 4-Carbamoyl-4-phénylpipéridine.

- 5 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de la PREPARATION 1.15 à partir de 1,32 g du composé obtenu à l'étape précédente. On obtient 0,41 g du produit attendu.

PREPARATION 1.31

- 10 4-(N,N-diméthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

A) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-(N,N-diméthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

- 15 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la PREPARATION 1.15 à partir de 1,5 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.15 et 0,6 g de chlorhydrate de diméthylamine. On obtient 1,6 g du produit attendu.

B) 4-(N,N-diméthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

- 20 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de la PREPARATION 1.15 à partir de 1,6 g du composé obtenu à l'étape précédente. On obtient 1,1 g du produit attendu.

PREPARATION 1.32

- 25 4-(N-isopropylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

A) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-(N-isopropylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

- 30 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la PREPARATION 1.15 à partir de 1,5 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.15 et 0,29 g d'isopropylamine. On obtient 1,61 g du produit attendu.

B) 4-(N-isopropylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

- 35 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de la PREPARATION 1.15 à partir de 1,61 g du composé obtenu à l'étape précédente. On obtient 1,1 g du produit attendu.

PREPARATION 2.1

- 40 2-(3,4-Dichlorophényl)-5-(tétrahydropyran-2-yloxy)pentylamine.

A) 2-(3,4-Dichlorophényl)-5-(tétrahydropyran-2-yloxy)pentanenitrile.

- 45 15 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile sont mis en suspension dans 200 ml de THF anhydre. On ajoute goutte à goutte en 30 minutes une solution de 69,5 g de 3,4-dichlorophénylacétonitrile dans 500 ml de THF puis on agite le mélange réactionnel à TA pendant 1 heure. Le mélange est refroidi à -20°C, on ajoute une solution de 85 g de 1-bromo-3-(tétrahydropyran-2-yloxy)propane dans 100 ml de THF. On laisse revenir le mélange à TA et après 2 heures, on le verse sur une solution de 50 g de chlorure d'ammonium dans 3 litres d'eau. On extrait à l'éther, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, décante, sèche sur MgSO₄ et concentre. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant par un mélange toluène et un gradient d'AcOEt (3 à 5 %). Les fractions de produit pur sont concentrées pour obtenir 77 g du produit attendu sous forme d'huile.

- 50 B) 2-(3,4-Dichlorophényl)-5-(tétrahydropyran-2-yloxy)pentylamine.

- 55 77 g de nitrile obtenu à l'étape précédente sont mis en solution dans 500 ml d'éthanol absolu. On ajoute 200 ml d'ammoniaque concentrée puis du nickel de Raney (10 % de la quantité de nitrile de départ). On hydrogène ensuite sous atmosphère d'hydrogène à TA et pression atmosphérique, 10,5 l d'hydrogène sont ab-

sorbés et le catalyseur séparé par filtration sur Célite . Le filtrat est concentré sous vide et le résidu est repris dans une solution de NaCl. Après extraction à l'éther et séchage par MgSO_4 , on obtient 75 g du produit attendu sous forme d'huile.

5 PREPARATION 2.2

Chlorhydrate de N-méthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-5-hydroxypentylamine.

A) N-[2-(3,4-Dichlorophényl)-5-(tétrahydropyran-2-yloxy)pentyl]carbamate d'éthyle.

10

20 g du composé obtenu à la PREPARATION 2.1 sont dissous dans 200 ml de DCM et on ajoute 9,3 ml de TEA. On refroidit à -50°C et ajoute goutte à goutte une solution de 6,3 ml de chloroformiate d'éthyle. Après 15 minutes, on lave à l'eau puis avec HCl dilué. On sèche sur MgSO_4 et concentre à sec pour obtenir 24 g d'huile.

15

B) N-méthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-5-(tétrahydropyran-2-yloxy)pentylamine.

A 5 g de LiAlH_4 en suspension dans 150 ml de THF, on ajoute une solution de 24 g de carbamate obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de THF anhydre. On chauffe à reflux pendant 2 heures. On hydrolyse avec 20 ml d'eau et 5 ml de soude concentrée, filtre le minéral et concentre à sec. On obtient 20,1 g du produit attendu sous forme d'huile.

20

C) Chlorhydrate de N-méthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-5-hydroxypentylamine.

20 g de composé obtenu à l'étape précédente sont mis en solution dans 200 ml d'éthanol absolu. On ajoute 8 ml d'HCl concentré et on agite à TA pendant 2 heures et demie. On concentre à sec, ajoute de l'éthanol et du toluène et concentre à nouveau à sec. Le résidu est cristallisé progressivement dans l'acétone en ajoutant de l'éther. On filtre et sèche. On obtient 15,8 g du produit attendu, $F = 124^\circ\text{C}$.

25

30 PREPARATION 2.3

Chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine.

A) 4-cyano-4-(3,4-dichlorophényl)heptanedioate de méthyle.

35

Dans un tricol, on dissout 37,2 g de 3,4-dichlorophénylacétonitrile et 34,43 g d'acrylate de méthyle dans 20 ml de dioxane ; on ajoute 1 ml de DBU, chauffe 2 heures à 60°C , évapore, dilue avec 400 ml d'acétate d'éthyle puis lave avec HCl dilué, une solution de NaCl, sèche sur MgSO_4 et évapore. Le produit attendu est cristallisé dans 100 ml d'acétate d'éthyle, et 100 ml d'éther avec 100 ml d'heptane. On obtient 47 g du produit.

40

B) 3-[5-(3,4-dichlorophényl)-2-oxopipérid-5-yl]propionate de méthyle.

On dissout 40 g du composé préparé à l'étape A dans 500 ml de 2-méthoxyéthanol, on ajoute 2 g de Nickel de Raney et hydrogène à 40°C sous pression atmosphérique pendant 3 jours. On filtre, évapore, et obtient le produit attendu sous forme d'huile (39 g).

45

C) Acide 3-[5-(3,4-dichlorophényl)-2-oxopipérid-5-yl]propanoïque.

On dissout 17 g du composé préparé à l'étape précédente dans 250 ml de méthanol, ajoute 2,8 g de potasse et 10 ml d'eau puis on porte à reflux pendant 2 heures. On évapore à sec, reprend l'huile obtenue par 200 ml d'eau et extrait par 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est acidifiée par une solution d'HCl à 30 % puis on filtre et sèche le précipité formé. On recristallise dans le méthanol à chaud et obtient 18,3 g du composé attendu.

50

D) Chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine.

55

On dissout 5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de THF, ajoute 75 ml de borane (concentration 1 M dans le THF) et chauffe au reflux pendant 24 heures, sous azote. On ajoute 25 ml de mé-

thanol, 50 ml d'HCl 4N et laisse sous agitation 30 minutes puis on ajoute de la soude à 40 % jusqu'à un pH supérieur à 10. On extrait 3 fois par 150 ml de DCM, sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore. Le résidu est mis en solution dans DCM avec une solution 4N d'HCl dans l'éther. Après évaporation, on obtient une mousse et le produit attendu (4,5 g) cristallise dans le mélange AcOEt/éther;

EXEMPLE 1

Chlorhydrate de N-méthyl-N-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-hydroxy-4-phényl-pipérid-1-yl)pentyl]benzamide.

A) N-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(tétrahydropyran-2-yloxy)pentyl]benzamide.

15 g d'amine obtenue à la PREPARATION 2.1 sont mis en solution dans 200 ml de DCM. La solution est refroidie à 0°C, on ajoute 7 ml de TEA puis 5,3 ml de chlorure de benzoyle. Le mélange réactionnel est alors agité à TA pendant 30 minutes puis concentré à sec. Le résidu est repris dans de l'éther, lavé à l'eau puis avec une solution tampon pH = 2 ainsi qu'une solution de Na_2CO_3 . Après séchage et concentration, on obtient 19,5 g du produit attendu sous forme d'huile.

B) N-méthyl-N-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(tétrahydropyran-2-yloxy)pentyl]-benzamide.

On agite à TA un mélange de 19,5 g du composé préparé à l'étape précédente et 3,1 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile, dans 200 ml de THF anhydre. On chauffe à 40°C pendant 1 heure et on ajoute 7,7 ml d'iode de méthyle. Après 1 heure sous agitation à 40°C, on concentre à sec, reprend le résidu dans l'eau, extrait à l'éther, lave avec une solution tampon pH = 2 puis avec une solution Na_2CO_3 . On sèche sur MgSO_4 et évapore. On obtient 21 g du produit attendu sous forme d'huile.

C) N-Méthyl-N-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-hydroxypentyl]benzamide.

21 g du composé obtenu à l'étape précédente sont mis en solution dans 170 ml de méthanol en présence de 5 ml de résine Amberlyst 15 et le mélange est chauffé à reflux pendant 2 heures. Le mélange est filtré sur Célite, le filtrat est concentré sous vide et le résidu chromatographié sur gel de silice, éluant : DCM puis DCM/AcOEt jusqu'à AcOEt pur. On obtient 13,5 g du produit attendu sous forme d'huile.

D) N-Méthyl-N-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(métyloxy)pentyl]benzamide.

On agite à 0°C 13,5 g d'alcool obtenu à l'étape précédente et 5,7 ml de TEA dans 150 ml de DCM. On ajoute ensuite goutte à goutte 3,2 ml de chlorure de métyle. Après 15 minutes, on concentre à sec, reprend dans de l'éther et lave deux fois à l'eau. On sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant. On obtient 16,2 g du produit attendu sous forme d'huile.

E) N-méthyl-N-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-hydroxy-4-phénylpipérid-1-yl)pentyl] benzamide.

Un mélange de 1 g de mésylate obtenu à l'étape précédente, 800 mg de 4-hydroxy-4-phénylpipéridine et 3 ml de DMF est chauffé à 70°C pendant 3 heures. Après refroidissement, on verse sur l'eau et on extrait à l'AcOEt en lavant ensuite avec une solution de NaCl. On sèche sur MgSO_4 et on évapore le solvant. Le produit est chromatographié sur silice, éluant : DCM avec un gradient de MeOH (2 à 5 %). On obtient 400 mg du produit attendu.

Le chlorhydrate de ce composé est décrit dans la demande EP 474 561 à l'exemple 22,F = 148°C.

EXEMPLE 2

Chlorhydrate de N-méthyl-N-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-propionyloxy-4-phénylpipérid-1-yl)pentyl]benzamide.

On agite à TA 400 mg du composé obtenu à l'exemple 1 et 0,19 ml de TEA dans 10 ml de DCM. On ajoute goutte à goutte 0,13 ml de chlorure de propionyle et lave à l'eau puis par une solution de bicarbonate. On sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant. Le produit est chromatographié sur gel de silice, éluant : DCM avec un gradient de MeOH (de 1 % à 2 %). On forme le chlorhydrate après dissolution dans DCM et addition d'éther chlorhydrique. On évapore le solvant et le chlorhydrate est concrétisé dans l'éther. On obtient 320 mg du produit

attendu, F = 112°C.

EXEMPLE 3

5 Chlorhydrate de N-méthyl-N-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)pentyl]phénylacétamide.

A) N-Boc-N-méthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-5-hydroxypentylamine.

10 15,8 g d'aminool obtenu à la PREPARATION 2.2 sont dissous dans 150 ml de dioxane. On ajoute 15 ml d'eau puis 10 ml de TEA et 12,7 g de Boc₂O. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 1 heure. On concentre ensuite à sec, reprend à l'éther, lave à l'eau puis avec une solution d'HCl dilué. On sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant. On obtient 19,2 g du produit attendu sous forme d'huile.

15 B) N-Boc-N-méthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-5-mésyloxy-pentylamine.

On agite à 0°C 19,2 g d'alcool préparé à l'étape précédente et 9,8 ml de TEA dans 200 ml de DCM. On ajoute ensuite goutte à goutte 5,4 ml de chlorure de mésyle. Après 15 minutes, on concentre à sec, reprend dans l'éther, lave à l'eau puis par Na₂CO₃. On sèche sur MgSO₄ et on évapore le solvant. On obtient 23,5 g du produit attendu sous forme d'huile.

C) N-Boc-N-méthyl-5-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)-pentylamine.

Un mélange de 10 g de mésylate obtenu à l'étape précédente de 14 g de 4-acétamido-4-phénylpipéridine et 20 ml de DMF est chauffé à 70°C pendant 2 heures. Après refroidissement, on verse sur de la glace et on extrait à l'AcOEt en lavant avec une solution de soude diluée et une solution de NaCl. On sèche sur MgSO₄ et on évapore le solvant. Le produit est chromatographié sur silice, en éluant par DCM contenant MeOH (en gradient jusqu'à 10 %). On obtient 11,6 g du composé attendu.

30 D) Dichlorhydrate de N-méthyl-5-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)pentylamine.

11 g du composé préparé à l'étape précédente sont mis en solution dans 50 ml de méthanol. On ajoute 20 ml d'HCl concentré et on agite pendant 1 heure. Le mélange est concentré à sec, repris dans minimum de méthanol et coulé sur l'éther. On filtre et sèche pour obtenir 11,5 g du produit attendu, F = 170°C.

35 E) Chlorhydrate de N-méthyl-N-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)pentyl]phénylacétamide.

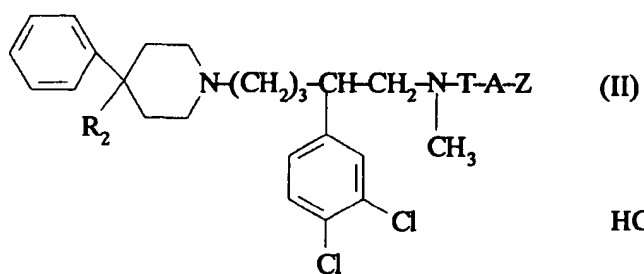
A 1 g du dichlorhydrate obtenu à l'étape précédente en solution dans 20 ml de DCM, on ajoute 280 mg d'acide phénylacétique puis 0,92 ml de TEA et 1 g de BOP. Après 15 minutes d'agitation à TA, le mélange est concentré sous vide, le résidu repris dans l'AcOEt et on lave successivement à l'eau avec une solution de soude diluée, avec une solution de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant : DCM avec un gradient de MeOH (3 % à 6 %). Le chlorhydrate est formé après dissolution dans DCM et addition d'éther chlorhydrique. On évapore le solvant et le chlorhydrate est concrétisé dans l'éther. On obtient 480 mg du produit attendu, F = 137°C.

D'autres composés selon l'invention appartenant à la famille (II) ont également été préparés et sont décrits dans le TABLEAU 1 ci-dessous.

50

55

TABLEAU 1



| N° Exemple | R ₂ | -T-A-Z- | F°C |
|------------|----------------------|------------------------------------------------------------------|-----|
| 4 | -NHCOCH ₃ | -CO(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ | 119 |
| 5 | -NHCOCH ₃ | -COOC ₆ H ₅ | 138 |
| 6 | -NHCOCH ₃ | -COOCH ₂ C ₆ H ₅ | 120 |
| 7 | -NHCOCH ₃ | | 139 |
| 8 | -NHCOCH ₃ | | 133 |
| 9 | -NHCOCH ₃ | -COCH=CH-C ₆ H ₅ | 152 |
| 10 | -NHCOCH ₃ | -CO(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅ | 113 |
| 11 | -NHCOCH ₃ | | 129 |
| 12 | -NHCOCH ₃ | | 125 |
| 13 | -OH | -COOCH ₂ C ₆ H ₅ | 76 |

TABLEAU 1 (suite)

| N° Exemple | R ₂ | -T-A-Z- | F°C |
|------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|-----|
| 14 | -OCOC ₂ H ₅ | -COOCH ₂ C ₆ H ₅ | 86 |

EXEMPLE 15

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-pivaloylamino-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]pipéridine, isomère (+).

A) Chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine, isomère (+).

On dissout 10 g du composé obtenu à la PREPARATION 2.3 dans 20 ml d'eau, ajoute 5 ml de soude à 40 %, extrait 3 fois par 50 ml de DCM, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore pour obtenir 9 g d'huile. 2,7 g de l'huile obtenue sont dissous dans 50 ml d'isopropanol, on ajoute 2,36 g d'acide 10-camphosulfonique, isomère +, à chaud et on laisse refroidir. Les cristaux formés (3,86 g) sont dissous dans NaOH à 10 %, on extrait au chloroforme, sèche sur MgSO₄ et évapore. On obtient 2,3 g du produit sous forme d'huile dont on fait le chlorhydrate. On mesure le pouvoir rotatoire du chlorhydrate.

$[\alpha]_D^{25} = +5,5^\circ (c=0,1 ; \text{méthanol})$.

Une deuxième cristallisation effectuée à partir de 2,12 g de l'huile obtenue et 1,84 g d'acide camphosulfonique (isomère +) procure 3,27 g de cristaux qui, après basification par la soude et extraction, donnent 2,10 g du produit attendu sous forme d'huile dont on fait le chlorhydrate.

$[\alpha]_D^{25} = +6,5^\circ (c=0,1 ; \text{méthanol})$.

Après une troisième cristallisation, on obtient le même pouvoir rotatoire. La pureté chirale mesurée par HPLC chirale est supérieur à 98 %.

B) N-Boc-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine, isomère (+).

Dans 100 ml de DCM, on dissout 900 mg du composé préparé à l'étape précédente, 600 mg de TEA et 610 mg de (Boc)₂O et on laisse réagir sous azote, à TA pendant 30 minutes. On évapore, dissout le résidu dans AcOEt, lave avec un tampon à pH = 2, par de la soude diluée, une solution de NaCl, puis on sèche sur MgSO₄ et évapore pour obtenir le produit attendu sous forme d'une huile (1,1 g).

C) N-Boc-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-méthoxypropyl)pipéridine, isomère (+).

1,1 g du composé obtenu à l'étape précédente sont dissous à 0°C sous azote dans 10 ml de DCM, on ajoute 700 mg de TEA et 325 mg de chlorure de méthyle dissous dans 3 ml de DCM. Après 2 heures sous agitation, on évapore, reprend l'huile résiduelle dans AcOEt, lave par une solution tampon à pH 2, de l'eau, une solution de NaCl, puis on sèche et évapore. On obtient 1,4 g du produit attendu sous forme d'huile.

D) N-Boc-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-pivaloylamino-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]pipéridine, isomère (+).

Dans 25 ml d'acétonitrile, on dissout 1,4 g du composé préparé à l'étape précédente et 900 mg de 4-phényl-4-pivaloylaminopipéridine obtenu à la PREPARATION 1.1. On ajoute 450 mg de K₂CO₃ et laisse sous agitation pendant 2 heures à 60°C. On évapore, dissout dans AcOEt, lave par une solution tampon à pH 2, une solution de NaOH diluée, une solution de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore pour obtenir 1,65 g du produit attendu sous forme d'une huile.

E) Chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-pivaloylamino-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]pipéridine, isomère (+).

5 Dans 25 ml de DCM, on ajoute 1,65 g du composé préparé à l'étape précédente et 5 ml d'HCl de concentration 4N dans l'éther. Après 1 heure d'agitation on obtient 1,12 g du composé attendu.

F) Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-pivaloylamino-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]pipéridine, isomère (+).

10 Dans 15 ml de DCM, on dissout 1,10 g du composé obtenu à l'étape précédente, 800 mg de TEA et 252 mg de chlorure de benzoyle, sous azote, à 0°C. Après 15 minutes, on évapore, dissout dans AcOEt, lave par une solution d'HCl diluée, par une solution de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore. La mousse obtenue est chromatographiée sur silice en éluant par un mélange DCM/MeOH en gradient jusqu'à 5 %. Le produit obtenu est salifié par une solution d'éther chlorhydrique.

15 $[\alpha]_D^{25} = +24,3$ (c = 0,1 ; méthanol).

EXEMPLE 16

20 Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-pivaloylamino-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]pipéridine, isomère (-).

Ce composé est obtenu comme à l'EXEMPLE 15 en utilisant l'acide camphosulfonique, isomère (-) à l'étape A.

EXEMPLE 17

25 Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-pivaloylamino-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]pipéridine, racémique.

Ce composé est obtenu comme à l'EXEMPLE 15 sans effectuer la résolution optique de l'étape A.

30 EXEMPLE 18

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, monohydrate.

35 A) N-Boc-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine.

On laisse 1 heure sous agitation, à TA et sous atmosphère d'azote, un mélange de 23 g du composé obtenu à la PREPARATION 2.3, 15 g de triéthylamine, 16 g de (Boc)₂O dans 100 ml de DCM. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave par une solution tampon pH = 2, par une solution de NaOH à 5 %, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 30 g du produit attendu sous forme d'huile.

B) N-Boc-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-méthoxypropyl)pipéridine.

45 On refroidit à 0°C une solution de 30 g du composé obtenu à l'étape précédente, 15 ml de triéthylamine dans 200 ml de DCM et ajoute, sous atmosphère d'azote et goutte à goutte, une solution de 9 g de chlorure de méthyle dans 50 ml de DCM. On laisse 2 heures sous agitation et évapore sous vide le solvant. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave par une solution tampon pH = 2, par une solution de NaOH à 5 %, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 34 g du produit attendu.

50 C) N-Boc-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine.

On chauffe à 60°C pendant 3 heures un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2 g du composé obtenu à la PREPARATION 1.3, 0,6 g de K₂CO₃ dans 15 ml de DMF puis on laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute au mélange réactionnel de l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On obtient 0,78 g du produit attendu.

D) Chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phényl]pipérid-1-yl]propyl]pipéridine.

5 A une solution de 0,78 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de DCM on ajoute 2 ml d'une solution saturée de HCl dans l'éther et laisse 1 heure sous agitation à TA. On évapore sous vide le mélange réactionnel et obtient 0,8 g du produit attendu que l'on utilise tel quel à l'étape suivante.

E) Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(acétyl-N-méthyl amino)-4-phényl]pipérid-1-yl]propyl]pipéridine, monohydrate.

10

On refroidit à 0°C, un mélange de 0,75 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,6 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM et ajoute, sous atmosphère d'azote, 0,18 g de chlorure de benzoyle. On laisse 2 heures sous agitation à 0°C et concentre sous vide le mélange réactionnel. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave par une solution tampon pH = 2, par une solution à 5 % de NaOH, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 0,5 g du chlorhydrate attendu, F = 171°C.

EXEMPLE 19

20

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(acétyl-N-méthyl amino)-4-phényl]pipérid-1-yl]propyl]pipéridine, monohydrate, isomère (+).

A) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine, isomère (+).

25

On refroidit à -20°C une solution de 7,45 g du composé obtenu à l'étape A de l'EXEMPLE 15 (sous forme de base) dans 30 ml de DCM et ajoute 4 ml de triéthylamine puis, goutte à goutte, 2,85 ml de chlorure de benzoyle. On laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA puis lave le mélange réactionnel par une solution d'HCl 0,5N, par une solution saturée de Na₂CO₃, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le gradient du mélange DCM/AcOEt de (90/10 ; v/v) jusqu'à (80/20 ; v/v) puis par DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On obtient 9,40 g du produit attendu.

B) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-mésyloxypropyl)pipéridine, isomère (+).

35

On refroidit à -10°C une solution de 9,4 g du composé obtenu à l'étape précédente, 5 ml de triéthylamine dans 50 ml de DCM et ajoute, goutte à goutte, 2,24 ml de chlorure de mésyle. On laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA et concentre sous vide le solvant. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave deux fois à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 10 g du produit attendu.

40

C) Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(acétyl-N-méthyl amino)-4-phényl]pipérid-1-yl]propyl]pipéridine, monohydrate, isomère (+).

On chauffe à 100°C pendant 2 heures, sous atmosphère d'azote, un mélange de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 4 g de p-toluènesulfonate de 4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phényl]pipéridine, 1 g de K₂CO₃ dans 50 ml d'acétonitrile et 50 ml de DMF. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution d'HCl 0,5N, par une solution de NaOH à 10 %, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) jusqu'à (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 1,05 g du produit attendu. $[\alpha]_D^{25} = +21,5^\circ \pm 0,5$ (c = 1 ; MeOH).

EXEMPLE 20

55

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(acétyl-N-méthyl amino)-4-phényl]pipérid-1-yl]propyl]pipéridine, monohydrate, isomère (-).

A) Chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine, isomère (-).

A une solution de 4,7 g du composé obtenu à la PREPARATION 2.3, sous forme de base libre, dans 100 ml d'isopropanol on ajoute 3,8 g d'acide 10-camphosulfonique, isomère (-), et chauffe à reflux. Après refroidissement, cristallisation et essorage des cristaux formés (4,90 g), on dissout ces derniers dans une solution de NaOH à 10 %, extrait au chloroforme, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,7 g du produit sous forme d'huile dont on fait le chlorhydrate. On mesure le pouvoir rotatoire du chlorhydrate. $[\alpha]_D^{25} = 6,5^\circ$ ($c = 1$; MeOH).

Une deuxième cristallisation est effectuée à partir de 2,6 g de l'huile obtenue, 2,77 g d'acide 10-camphosulfonique isomère (-) et 40 ml d'isopropanol. Après basification par la soude, extraction au chloroforme, séchage sur MgSO_4 et évaporation, on obtient le produit attendu sous forme d'huile dont on fait le chlorhydrate. On obtient 2,4 g du produit attendu. $[\alpha]_D^{25} = -6,8^\circ$ ($c = 1$; MeOH).

B) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine, isomère (-).

On refroidit à -30°C une solution de 11 g du composé obtenu à l'étape précédente (sous forme de base libre), 6 ml de triéthylamine dans 75 ml de DCM et ajoute, goutte à goutte, 4,2 ml de chlorure de benzyle. On laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA puis verse dans l'eau le mélange réactionnel. On extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 0,5N, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le gradient du mélange DCM/AcOEt de (85/15 ; v/v) jusqu'à (75/25 ; v/v) puis par DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On obtient 10 g du produit attendu.

C) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-méthoxypropyl)pipéridine, isomère (-).

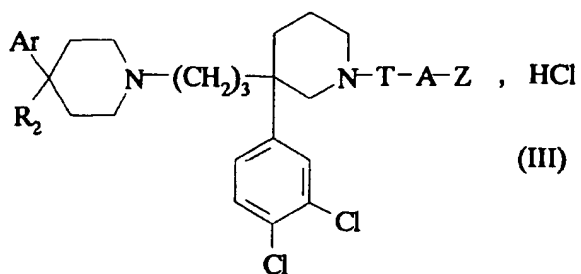
On refroidit à -30°C une solution de 10 g du composé obtenu à l'étape précédente, 5,5 ml de triéthylamine dans 100 ml de DCM et ajoute, goutte à goutte, 2,4 ml de chlorure de méthyle. On laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA et concentre sous vide. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave deux fois à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide. On obtient 11 g du produit attendu.

D) Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(acétyl-N-méthyl amino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, monohydrate, isomère (-).

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de l'EXEMPLE 19 à partir de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,8 g de p-toluènesulfonate de 4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine. On obtient 0,375 g du produit attendu. $[\alpha]_D^{25} = -21,5^\circ \pm 0,5$ ($c = 1$; MeOH).

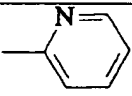
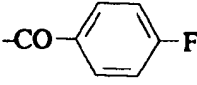
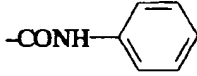
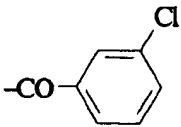
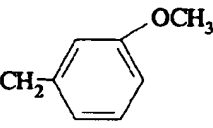
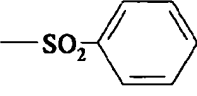
Selon un mode opératoire semblable à celui décrit dans l'exemple 15, on prépare les composés selon l'invention décrits dans le tableau 2 ci-dessous :

TABLEAU 2



| Exemples | Ar | R ₂ | -T-A-Z | F °C |
|----------|--------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|------------|
| 21 | -C ₆ H ₅ | -NHCOCH ₃ | -COC ₆ H ₅ | 184 (1) |
| 22 | -C ₆ H ₅ | -NHCOC ₆ H ₅ | -COC ₆ H ₅ | 140 |
| 23 | -C ₆ H ₅ | -NH ₂ | -COC ₆ H ₅ | 210 |
| 24 | -C ₆ H ₅ | -NHCOC ₂ H ₅ | -COC ₆ H ₅ | 187 |
| 25 | -C ₆ H ₅ | -NHCOCH(CH ₃) ₂ | -COC ₆ H ₅ | 170 |
| 26 | -C ₆ H ₅ | -NHCOCH ₃ | -COOCH ₂ C ₆ H ₅ | 148 |
| 27 | -C ₆ H ₅ | -NHCOCH ₃ | -COCH ₂ C ₆ H ₅ | 175 |
| 28 | -C ₆ H ₅ | -NHCOCH ₃ | -CH ₂ C ₆ H ₅ | 200 |
| 29 | -C ₆ H ₅ | -NHCO- | -COC ₆ H ₅ | 190 |
| 30 | -C ₆ H ₅ | -NHCOCH ₃ | -CO- | 191 |
| 31 | -C ₆ H ₅ | -NHCOCH ₃ | -CO- | 190 |

TABLEAU 2 (suite)

| Exemples | Ar | R ₂ | -T-A-Z | F °C |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 32 |  | -OH | -COC ₆ H ₅ | 169 |
| 33 | -C ₆ H ₅ | -NHCOCH ₃ |  | 185 |
| 34 | -C ₆ H ₅ | -NHCOCH ₃ |  | 212 |
| 35 | -C ₆ H ₅ | -NCH ₃ COiPr | -COC ₆ H ₅ | 192 |
| 36 | -C ₆ H ₅ | -NHCOBu | -COC ₆ H ₅ | 170 |
| 37 | -C ₆ H ₅ | -OCH ₃ | -COC ₆ H ₅ | 180 |
| 38 | -C ₆ H ₅ | -NHCOCH ₃ |  | 250 |
| 39 | -C ₆ H ₅ | -OH | -COC ₆ H ₅ | 205 |
| 40 | -C ₆ H ₅ | -OH |  | 160 (1) (2) |
| 41 | -C ₆ H ₅ | -NHCOCH ₃ |  | 195 |

(1) La préparation de ces composés est décrite dans la demande EP 512901, aux exemples 27 et 29.

(2) dichlorhydrate

EXEMPLE 42

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-phényl-(1,2,5,6-tétrahydropyrid-1-yl))propyl]pipéridine.

Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit ci-dessus à partir de la 4-phényl-(1,2,5,6-tétrahydropyridine) qui est commerciale.

EXEMPLE 43

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-cyano-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]pipéri-

dine.

A) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine.

5 On refroidit au bain de glace une solution de 16,22 g du composé obtenu à la PREPARATION 2.3, 18,2 g de triéthylamine dans 250 ml de DCM et ajoute, goutte à goutte, une solution de 14,06 g de chlorure de benzoyle dans 10 ml de DCM. On laisse 1 heure sous agitation en laissant remonter la température à TA. On élimine l'excès de chlorure de benzoyle par ajout de MeOH puis concentre sous vide le mélange réactionnel. On reprend le résidu au MeOH et évapore sous vide le solvant. On extrait le résidu à l'éther, lave à l'eau, par une
10 solution d'HCl 2N, par une solution à 5 % de NaHCO₃, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide. On dissout le 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-benzoyloxypropyl) pipéridine ainsi obtenu intermédiaire dans 150 ml de MeOH, ajoute une solution de NaOH à 10 %, chauffe 1 heure à 50-60°C et concentre sous vide. On extrait le résidu à l'éther, lave à l'eau, par une solution d'HCl 2N, par une solution à 5 % de NaHCO₃, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant.
15 On obtient 18 g du produit attendu sous forme d'huile.

B) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-méthoxypropyl)pipéridine.

20 On refroidit au bain de glace une solution de 16,8 g du composé obtenu à l'étape précédente, 5,18 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM et ajoute, goutte à goutte, une solution de 5,40 g de chlorure de méthyle dans 10 ml de DCM puis laisse 30 minutes sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution d'HCl 2N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 19,6 g du produit attendu sous forme d'huile.

25 Spectre de RMN à 200 MHz dans DMSO

1 à 2,35 ppm : m : 8H

3,15 ppm : s : 3H

3,2 à 4,6 ppm : m : 6H

6,8 à 7,8 ppm : m : 8H.

30

C) Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-cyano-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]pipéridine.

35 On chauffe à reflux pendant 2 heures un mélange de 5,9 g du composé obtenu à l'étape précédente, 3 g de 4-cyano-4-phénylpipéridine, 6,9 g de K₂CO₃ dans 20 ml d'acétonitrile et 5 ml de DMF. Après refroidissement on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/1 ; v/v) jusqu'à (100/2,5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie jusqu'à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 4,5 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther, F = 239-241°C.

40

EXEMPLE 44

Dichlorhydrate de 3-[3-[4-(aminométhyl)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine, dihydrate.

45 On hydrogène à TA et pression atmosphérique un mélange de 3,5 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 43, 10 ml d'une solution concentrée de NH₄OH, 0,5 g de nickel de Raney, et 50 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le filtrat. On extrait le résidu au DCM, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 2,8 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther, F = 174°C.

50

EXEMPLE 45

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-[(N-éthoxycarbonylamino)méthyl]-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, hémihydrate.

55 On refroidit à 0°C une solution de 1 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 44, 0,535 g de triéthylamine dans 20 ml de DCM et ajoute 0,188 g de chloroformate d'éthyle. On laisse 30 minutes sous agitation et concentre sous vide. On extrait le résidu à l'éther, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/3 ; v/v) jusqu'à

(100/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 0,4 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther, F = 135-141°C (déc).

5 EXEMPLE 46

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-[(N-propionylamino) méthyl]-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, monohydrate.

A une solution de 0,87 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 44, 0,3 g de triéthylamine dans 20 ml de DCM, on ajoute 0,166 g de chlorure de propionyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/3 ; v/v) à (100/5 ; v/v). On reprend le résidu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 0,49 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther, F = 143-149°C (déc).

15 EXEMPLE 47

Chlorhydrate de 3-[3-[4-[(acétyl-N-méthylamino)méthyl]-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine, monohydrate.

On chauffe à 100°C pendant 2 heures un mélange de 1,6 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 43, 2 g de p-toluènesulfonate de 4-[(acétyl-N-méthylamino) méthyl]-4-phénylpipéridine, 2 g de K₂CO₃ et 4 ml de DMF. Après refroidissement on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 0,75 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther, F = 126°C.

EXEMPLE 48

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-[(N'-éthyl-N-méthyluréido)méthyl]-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, hémihydrate.

On chauffe à 100°C pendant 2 heures un mélange de 1,7 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 43, 1,2 g de 4-[(N'-éthyl-N-méthyluréido)méthyl]-4-phénylpipéridine, 1 g de K₂CO₃ et 5 ml de DMF. Après refroidissement on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait par le mélange éther/AcOEt, lave à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/3 ; v/v) à (100/7 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 1,15 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther, F = 160°C.

40 EXEMPLE 49

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-[(N',N'-diéthyl-N-méthyluréido)méthyl]-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, hémihydrate.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 48 à partir de 2 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 43, 2,85 g de p-toluènesulfonate de 4-[(N',N'-diéthyl-N-méthyluréido)méthyl]-4-phénylpipéridine, 2,5 g de K₂CO₃ et 4 ml de DMF. On obtient 0,9 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther, F = 117-132°C (déc).

EXEMPLE 50

Dichlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(pipérid-1-yl)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, dihydrate.

On ajoute 1,7 g de dichlorhydrate de 4-phényl-4-(pipérid-1-yl)pipéridine, dihydrate à une solution de NaOH à 40 %, extrait au DCM, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans 20 ml de DMF, ajoute 1,25 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 43 et chauffe à 100°C pendant 2 heures. Après refroidissement on dilue le mélange réactionnel au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution d'HCl 1N, par une solution de NaOH à 5 %, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH

(95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 1,2 g du produit attendu. F = 192°C.

EXEMPLE 51

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(formylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, monohydrate.

On dissout 0,55 g de chlorhydrate de 4-(formylamino)-4-phénylpipéridine dans de l'eau, alcalinise par ajout de NaOH concentrée, extrait au DCM, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans 20 ml d'acétonitrile, ajoute 0,9 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 43, 1 g de K₂CO₃ et chauffe à reflux pendant 2 heures et 30 minutes. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution de NaOH 5 %, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (90/10 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 0,53 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

Spectre de RMN à 200 MHz dans DMSO

1,1 à 2,65 ppm : m : 12H

2,7 à 4,5 ppm : m : 10H

7,0 à 7,7 ppm : m : 13H

8,0 ppm : s : 1H

8,4 ppm : s : 1H

10,5 ppm : se : 1H.

EXEMPLE 52

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(cyclopropylcarbonyl amino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, monohydrate.

On dissout 0,370 g de chlorhydrate de 4-(cyclopropylcarbonylamino)-4-phénylpipéridine dans l'eau, alcalinise par ajout de NaOH concentrée, extrait au DCM, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans 10 ml de DMF, ajoute 0,655 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 43, 0,192 g de K₂CO₃ et chauffe à 80°C pendant 30 minutes. Après une nuit d'agitation à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave deux fois à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 0,27 g du produit attendu.

Spectre de RMN à 200 MHz dans DMSO

0,6 ppm : mt : 4H

1,0 à 2,7 ppm : m : 13H

2,75 à 4,5 ppm : m : 10H

7,0 à 7,9 ppm : m : 13H

8,4 ppm : s : 1H

10 ppm : se : 1H.

EXEMPLE 53

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-méthoxycarbonyl-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]pipéridine, hémihydrate.

On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange de 0,9 g de p-toluènesulfonate de 4-méthoxycarbonyl-4-phénylpipéridine, 0,91 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 43, 1,06 g de K₂CO₃ dans 5 ml de DMF et 5 ml d'acétonitrile. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave deux fois à l'eau, par une solution saturée de NaCl sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On reprend le produit obtenu à l'AcOEt, acidifie par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 0,54 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange acétone/éther, F = 123-125°C.

EXEMPLE 54

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(N,N-diéthyl carbamoyl)-4-phénylpipérid-1-

yl]propyl]pipéridine, monohydrate.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 53 à partir de 1,7 g de trifluoroacétate de 4-(N,N-diéthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine, 1,77 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 43, 2,08 g de K_2CO_3 , 5 ml de DMF et 5 ml d'acétonitrile. On obtient 1,1 g du produit attendu, F = 124-126°C.

EXEMPLE 55

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(N-méthoxy-N-méthylcarbamoyl)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, hémihydrate.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 53 à partir de 1,1 g de 4-(N-méthoxy-N-méthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine, 1,73 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 43, 1,52 g de K_2CO_3 , 5 ml de DMF et 5 ml d'acétonitrile. On obtient 0,99 g du produit attendu, F = 155-157°C.

EXEMPLE 56

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(méthylsulfonamido)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, hémihydrate.

On dissout 1,6 g de chlorhydrate de 4-(méthylsulfonamido)-4-phénylpipéridine dans un minimum d'une solution à 40 % de soude, extrait au DCM, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On dissout le résidu dans 25 ml de DMF, ajoute 1,29 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 43 et chauffe, sous atmosphère d'azote, à 80°C pendant 2 heures. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On dissout le précipité dans du DCM, lave la phase organique deux fois à l'eau, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 0,7 g du produit attendu, F = 210°C.

EXEMPLE 57

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(méthanesulfonyl-N-méthylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, hémihydrate.

On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange de 0,79 g de p-toluènesulfonate de 4-(méthanesulfonyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine, 0,70 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 43, 0,80 g de K_2CO_3 et 10 ml d'acétonitrile. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave par une solution à 5 % de NaOH, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM, puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 0,71 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther,

Spectre de RMN à 200 MHz dans DMSO

1,0 à 2,45 ppm : m : 15H

2,45 à 4,50 ppm : m : 13H

7,0 à 7,9 ppm : m : 13H

10,75 ppm : s : 1H.

EXEMPLE 58

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(propionyloxy)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, hémihydrate.

On refroidit à 0°C une solution de 0,95 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 39, 0,4 ml de triéthylamine dans 50 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, 0,15 ml de chlorure de propionyle et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel et chromatographie le résidu sur silice en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) jusqu'à (97/3 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 0,5 g du produit attendu.

Spectre de RMN à 200 MHz dans DMSO

1,0 ppm : t : 3H

1,15 à 2,0 ppm : m : 6H

2,0 à 2,8 ppm : m : 8H

2,9 à 4,6 ppm : m : 10H

7,1 à 7,9 ppm : m : 13H

10,2 ppm : se: 1H

EXEMPLE 59

5

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-spiro(phtalide-3)pipérid-1-yl]propyl]pipéridine, monohydrate.

On agite pendant 5 minutes un mélange de 1,4 g de chlorhydrate de 4-spiro(phtalide-3)pipéridine, 0,715 g de *tert*-butylate de potassium et 15 ml de DMF. Puis on ajoute 2,5 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEM-
10 PLE 43, 2 g de K₂CO₃, chauffe à 100°C pendant 45 minutes et laisse une nuit sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel par ajout d'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution à 5 % de NaOH, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par un gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On
15 obtient 0,77 g du produit attendu, F = 165°C.

Selon les modes opératoires décrits dans les EXEMPLES ci-dessus, on prépare les composés selon l'invention décrits dans le TABLEAU 3 ci-dessous.

20

25

30

35

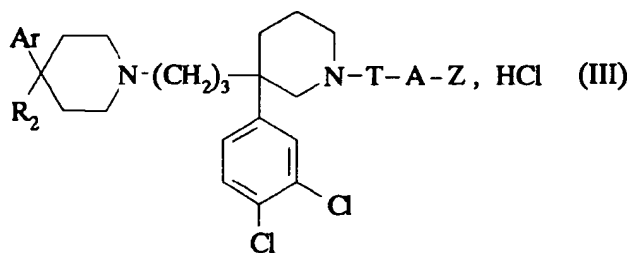
40

45

50

55


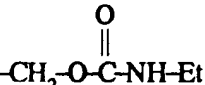
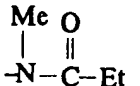
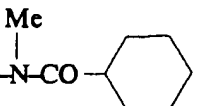

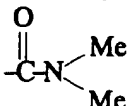

TABLEAU 3



15

| Exemples | Ar | R ₂ | -T-A-Z | Solvate F° C ou RMN |
|-----------|--------------------------------|----------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 60 (a) | -C ₆ H ₅ | <p>20</p> | -COC ₆ H ₅ | 0,5 H ₂ O RMN |
| 61(a) | -C ₆ H ₅ | <p>25</p> | -COC ₆ H ₅ | 0,5 H ₂ O RMN |
| 62(b) | -C ₆ H ₅ | <p>30</p> | -COC ₆ H ₅ | 1 H ₂ O RMN |
| 63(b) | -C ₆ H ₅ | <p>35</p> | -COC ₆ H ₅ | 1 H ₂ O RMN |
| 64(c) | -C ₆ H ₅ | <p>40</p> | -COC ₆ H ₅ | 0,5 H ₂ O 130-135 |
| 65(d) | -C ₆ H ₅ | <p>45</p> | -COC ₆ H ₅ | 1 H ₂ O 155-157 |
| 66(d) | -C ₆ H ₅ | <p>50</p> | -COC ₆ H ₅ | 1 H ₂ O 130-132 |
| 67(d) | -C ₆ H ₅ | <p>55</p> | -COC ₆ H ₅ | 1 H ₂ O 144-146 |

TABLEAU 3 (suite)

| Exemples | Ar | R ₂ | -T-A-Z | Solvate F ^o C ou RMN |
|----------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| 68(a) | -C ₆ H ₅ | -NH-CH ₂ -  | -COC ₆ H ₅ | 1 H ₂ O 190 |
| 69(d) | -C ₆ H ₅ | -CH ₂ -OH | -COC ₆ H ₅ | 0,5 H ₂ O 146-148 |
| 70(d) | -C ₆ H ₅ |  | -COC ₆ H ₅ | 0,5 H ₂ O 133-135 |
| 71(d) | -C ₆ H ₅ |  | -COC ₆ H ₅ | 1 H ₂ O 135 |
| 72(d) | -C ₆ H ₅ |  | -COC ₆ H ₅ | 0,5 H ₂ O 135 |
| 73(d) | -C ₆ H ₅ |  | -COC ₆ H ₅ | 0,5 H ₂ O 246-248 |
| 74(d) | -C ₆ H ₅ |  | -COC ₆ H ₅ | 1 H ₂ O 140-142 |
| 75(d) | -C ₆ H ₅ |  | -COC ₆ H ₅ | 1 H ₂ O 140-142 |

(a) on prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 47

(b) on prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 52

(c) on prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 43
étape C

(d) on prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 53

Spectre de RMN à 200 MHz dans DMSO du composé de l'EXEMPLE 60

0,85 ppm : td : 3H

1,0 à 2,5 ppm : m : 12H

2,5 à 4,5 ppm : m : 12H

7,0 à 7,9 ppm : m : 13H

8,3 à 8,6 ppm : sd : 1H

9,2 à 11,0 ppm : sd : 1H

Spectre de RMN à 200 MHz dans DMSO du composé de l'EXEMPLE 61

0,7 à 2,3 ppm : m : 13H

2,6 à 4,6 ppm : m : 15H

7,0 à 7,9 ppm : m : 13H

10,3 ppm : se : 1H

Spectre de RMN à 200 MHz dans DMSO du composé de l'EXEMPLE 62

1,4 à 3,1 ppm : m : 19H

3,15 à 4,9 ppm : m : 10H

7,1 à 7,8 ppm : m : 13H

7,95 ppm : s : 1H
 10,0 ppm : se : 1H
 Spectre de RMN à 200 MHz dans DMSO du composé de l'EXEMPLE 63
 0,8 à 2,7 ppm : m : 23H
 2,75 à 4,6 ppm : m : 10H
 7,0 à 8,0 ppm : m : 13H
 8,0 ppm : s : 1H
 10,2 ppm : se : 1H

10 EXEMPLE 76

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-hydroxy-4-(2-méthoxyphényl)pipéridin-1-yl]propyl]pipéridine, 1,5 hydrate.

On chauffe à 80°C pendant 2 heures un mélange de 1,80 g de 4-hydroxy-4-(2-méthoxyphényl)pipéridine, 1,92 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 43 dans 10 ml de DMF. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On dissout le précipité dans du chloroforme, lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon pH = 2, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) jusqu'à (97/3 ; v/v). On reprend le produit obtenu par de l'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 0,7 g du produit attendu, F = 180°C.

EXEMPLE 77

Chlorhydrate de 1-(4-iodobenzoyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phényl]pipéridin-1-yl]propyl]pipéridine, monohydrate, isomère (+).

A) 1-(4-iodobenzoyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine, isomère (+).

A un mélange de 5 g du composé obtenu à l'étape A de l'EXEMPLE 15, 3,9 g d'acide 4-iodobenzoïque dans 100 ml de DCM on ajoute à TA 6,5 ml de triéthylamine puis 8,2 g de BOP et laisse 15 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 1N, à l'eau, par une solution de HCl 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/AcOEt (50/50 ; v/v) puis à l'AcOEt. On obtient 8,5 g du produit attendu.

B) 1-(4-iodobenzoyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-méthoxypropyl)pipéridine, isomère (+).

On refroidit à 0°C une solution de 8,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,7 ml de triéthylamine dans 150 ml de DCM et ajoute, goutte à goutte, 1,5 ml de chlorure de méthyle. On laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA et concentre sous vide. On extrait le résidu à l'éther, lave deux fois la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 10 g du produit attendu.

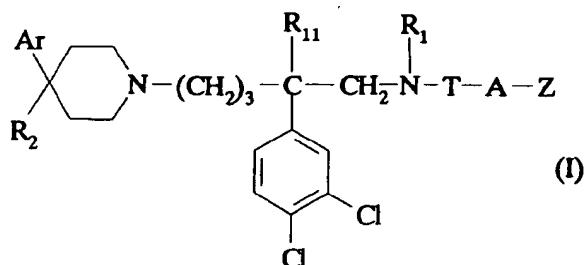
C) Chlorhydrate de 1-(4-iodobenzoyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-acétyl-N-méthylamino)-4-phényl]pipéridin-1-yl]propyl]pipéridine, monohydrate, isomère (+).

On chauffe à 80°C pendant 1 heure un mélange de 10 g du composé obtenu à l'étape précédente, 8,2 g de *p*-toluènesulfonate de 4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phényl]pipéridine, 9,3 g de K₂CO₃ dans 80 ml de DMF. Puis on ajoute 4 g de *p*-toluènesulfonate de 4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phényl]pipéridine au mélange réactionnel et poursuit le chauffage à 80°C pendant 2 heures. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans de l'eau glacée, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On dissout le précipité dans du DCM, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 9,2 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther, F = 172°C (déc).

[α]_D²⁵ = +27,2° (c = 1 ; MeOH).

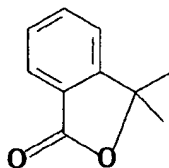
Revendications

1. Composé de formule :



15 dans laquelle :

- Ar représente un pyrid-2-yle ou un phényle non substitué ou substitué par un halogène, un méthyle ou un (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₁ représente le groupe méthyle ;
- R₁₁ représente l'hydrogène ;
- ou R₁ et R₁₁ ensemble représentent un groupe -(CH₂)₃- ;
- R₂ représente un hydroxy ; un (C₁-C₇)alcoxy ; un (C₁-C₇)acyloxy ; un cyano ; un groupe -NR₆R₇ ; un groupe -NR₃COR₄ ; un groupe -NR₃COOR₈ ; un groupe -NR₃SO₂R₉ ; un groupe -NR₃CONR₁₀R₁₂ ; un groupe (C₁-C₇)acyle ; un (C₁-C₇)alcoxycarbonyl ; un groupe -CONR₁₀R₁₂ ; un groupe -CH₂OH ; un (C₁-C₇)alcoxyméthyle ; un (C₁-C₇)acyloxyméthyle ; un (C₁-C₇)alkylamino carbonyloxyméthyle ; un groupe -CH₂NR₁₃R₁₄ ; un groupe -CH₂NR₃COR₄ ; un groupe -CH₂NR₃COOR₈ ; un groupe -CH₂NR₃SO₂R₉ ; un groupe -CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂ ; ou R₂ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
- ou Ar et R₂ ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un groupe de formule :



- R₃ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₄ représente un hydrogène, un (C₁-C₇)alkyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ;
- ou R₃ et R₄ ensemble représentent un groupe -(CH₂)_n- ;
- n est 3 ou 4 ;
- T représente un méthylène, un carbonyle, un groupe -COO-, un groupe -CONR₆- ;
- A représente une liaison directe, un méthylène, un éthylène, un propylène, un vinylène ;
- ou -T-A- représente le groupe -SO₂-
- Z représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un nitro ;
- R₅ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₆ et R₇ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇) alkyle ; R₇ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ; ou R₆ et R₇ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
- R₈ représente un (C₁-C₇)alkyle ou un phényle ;
- R₉ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁-C₇)alcoxy, un carboxy, un (C₁-C₇)alcoxycarbonyl, un (C₁-C₇)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- R_{10} et R_{12} représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C_1-C_7) alkyle ; R_{12} peut de plus représenter un (C_3-C_7) cycloalkyle, un (C_3-C_7) cycloalkylméthyle, un hydroxy, un (C_1-C_4) alcoxy, un benzyle ou un phényle ; ou R_{10} et R_{12} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
- R_{13} et R_{14} représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C_1-C_7) alkyle ; R_{14} peut de plus représenter un (C_3-C_7) cycloalkylméthyle ou un benzyle ;

à la condition que:

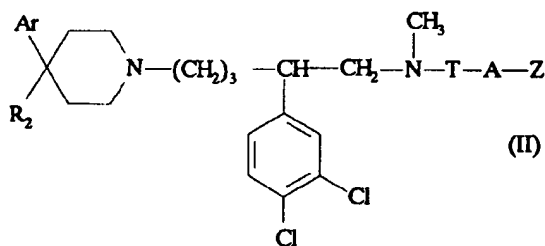
1/ lorsque Ar est un groupe phényle, R_2 est un groupe hydroxyle, T-A-Z est le groupe benzoyle, R_1 est différent du groupe méthyle ;

2/ lorsque Ar est le groupe phényle, R_2 est le groupe -NH-CO-CH₃, T-A-Z est le groupe benzoyle, R_1 et R_{11} ne forment pas ensemble le groupe -(CH₂)₃ ;

3/ lorsque Ar est un groupe phényle, R_2 est un groupe hydroxyle, T-A-Z est le groupe 3-méthoxybenzyle, R_1 et R_{11} ne forment pas ensemble le groupe -(CH₂)₃ ;

ainsi que ses sels.

2. Composé de formule :



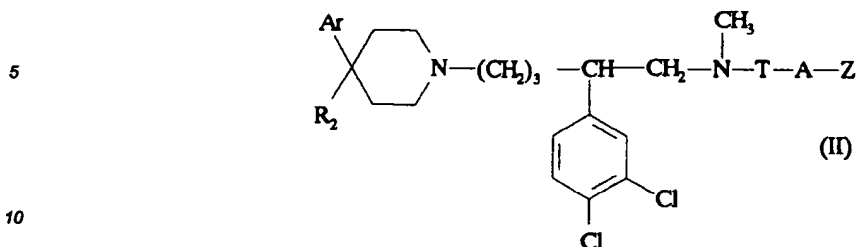
dans laquelle Ar est tel que défini dans la revendication 1 et R_2 est un acétamido, un propionylamino, un butyrylamino, un isobutyrylamino, un acétyl-N-méthylamino, un propionyl-N-méthylamino, un butyryl-N-méthylamino, un isobutyryl-N-méthylamino et T-A-Z représente un benzyloxycarbonyle non substitué ou substitué sur le phényle par un chlore ou un nitro et l'un de ses sels.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés ci-après :

- la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(propionylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(propionyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(butyrylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(butyryl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(isobutyrylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(isobutyryl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(valérylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(valéryl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(isovalérylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(isovaléryl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(pivaloylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
 - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(pivaloyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridin-1-yl)-propyl]pipéridine,
- sous forme d'un racémate ou d'un énantiomère (+) ou (-) et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(acétyl-N-méthyl amino)-4-phénylpipéridin-1-yl)propyl]pipéridine sous forme d'isomère (+).

5. Composé de formule :



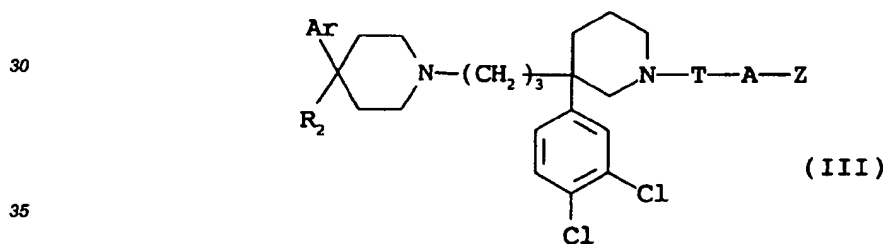
dans laquelle:

Ar, Z sont tels que définis dans la revendication 1, et

- 15
- soit R_2 représente un (C₅-C₇)alcoxy, un (C₅-C₇)acyloxy, un groupe -NR₃COR₄ avec R₄ autre que (C₁-C₆)alkyle lorsque R₃ est l'hydrogène, un groupe -NR₆R₇ avec R₆ et R₇ autres que H ou (C₁-C₄)alkyle, un groupe -NR₃COOR₈, un groupe -NR₃SO₂R₉, un groupe -NR₃CONR₁₀R₁₂, un (C₅-C₇)acyle, un (C₅-C₇)alcoxycarbonyle, un groupe -CONR₁₀R₁₂, un (C₁-C₇)alcoxyméthyle, un (C₁-C₇)acyloxyméthyle, un (C₁-C₇)alkylaminocarbonyloxyméthyle, un groupe -CH₂NR₁₃R₁₄ avec R₁₃ et R₁₄ autres que l'hydrogène, un groupe -CH₂NR₃COR₄ avec R₄ autre que (C₁-C₃)alkyle lorsque R₃ est l'hydrogène, un groupe -CH₂NR₃COOR₈, un groupe -CH₂NR₃SO₂R₉, un groupe -CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂,
 - soit T représente un méthylène ou un groupe -CONR₅- avec R₅ autre que l'hydrogène,
 - soit -T-A- représente le groupe -SO₂-

sous forme d'un racémate ou d'un énantiomère (+) ou (-) et ses sels.

6. Composé de formule :



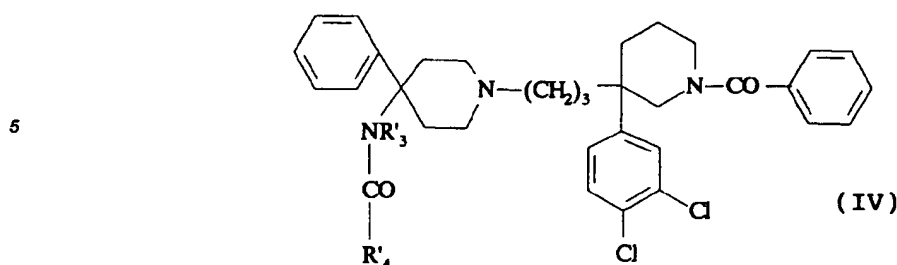
dans laquelle :

Ar, Z sont tels que définis dans la revendication 1, et

- 40
- soit R_2 représente un (C₅-C₇)alcoxy, un (C₅-C₇)acyloxy, un groupe -NR₃COR₄, avec R₄ autre que l'hydrogène ou (C₁-C₃)alkyle, un groupe -NR₆R₇ avec R₆ et R₇ autres que H ou (C₁-C₄)alkyle, ou, lorsque R₆ et R₇ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle, autres que pyrrolidine, pipéridine ou morpholine, un groupe -NR₃COOR₈, un groupe -NR₃SO₂R₉, un groupe -NR₃CONR₁₀R₁₂, un (C₁-C₇)acyle, un (C₅-C₇)alcoxycarbonyle, un groupe -CONR₁₀R₁₂, un groupe -CH₂OH, un (C₁-C₇)alcoxyméthyle, un (C₁-C₇)acyloxyméthyle, un (C₁-C₇)alkylamino carbonyloxyméthyle, un groupe -CH₂NR₁₃R₁₄, un groupe -CH₂NR₃COR₄, un groupe -NR₃COOR₈, un groupe -CH₂NR₃COOR₈, un groupe -CH₂NR₃SO₂R₉, un groupe -CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂,
 - soit T représente un groupe -CONR₅-, un groupe -COO-,
 - soit A représente un vinylène,
 - soit -T-A- représente le groupe -SO₂-

sous forme d'un racémate ou d'un énantiomère (+) ou (-) et ses sels.

7. Composé selon la revendication 6 de formule :

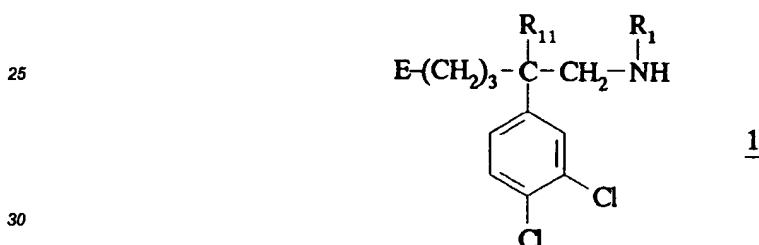


dans laquelle:

- R₃ représente l'hydrogène ou un méthyle ;
- R₄ représente un (C₄-C₇)alkyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle, un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ;
- ou R₃ et R₄ ensemble représentent un groupe -(CH₂)_n- ;
- n est 3 ou 4 ;

ainsi que ses sels.

- 20 8. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que:
a) on traite un composé de formule :



dans laquelle R₁, R₁₁ sont tels que définis dans la revendication 1 et E représente un hydroxyle ou éventuellement un groupe O-protégé tel que par exemple un tétrahydropyran-2-yloxy, un benzoyloxy ou un (C₁-C₄)alkylcarbonyloxy ou un groupe :



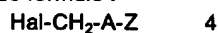
dans lequel Ar est tel que défini dans la revendication 1 et R₂ représente R₂ tel que défini dans la revendication 1 ou un précurseur de R₂, étant entendu que lorsque R₂ est un hydroxyle ou un groupe amino, ces groupes peuvent être protégés,

- soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



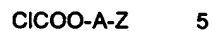
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment pour (I) dans la revendication 1 lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CO-,

- soit avec un dérivé halogéné de formule :



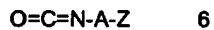
dans laquelle Hal représente un halogène, préférentiellement le brome ou le chlore, lorsque l'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CH₂- :

- soit avec un chloroformiate de formule :



lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -COO-,

- soit avec un dérivé isocyanate de formule :



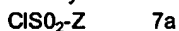
lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CONH-,

- soit avec un chlorure de carbamoyle de formule :

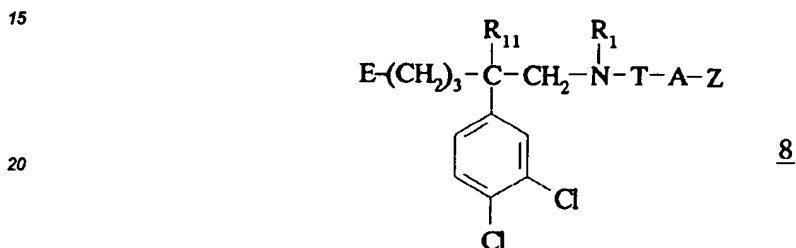


lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CONR₅- avec R₅ différent de l'hydrogène,

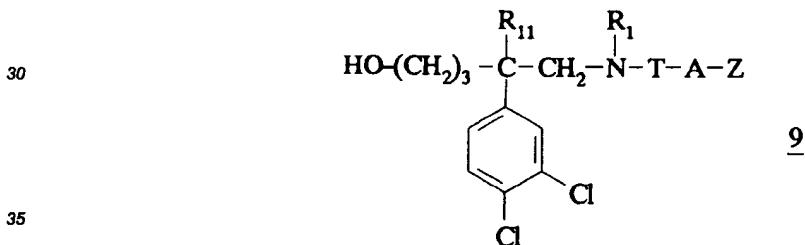
10 - soit avec le chlorure de benzenesulfonyle de formule



lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -T-A- est -SO₂- pour obtenir un composé de formule :

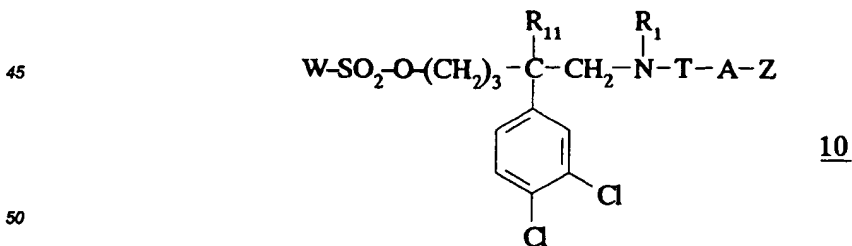


25 b) on élimine éventuellement le groupe O-protecteur par action d'un acide ou d'une base,
c) on traite l'alcool ainsi obtenu de formule :



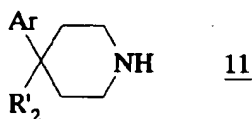
avec un composé de formule :

40 dans laquelle W représente un groupe méthyle, phényle, tolyle, trifluorométhyle,
d) on fait réagir le sulfonate ainsi obtenu de formule :



avec une amine secondaire de formule :

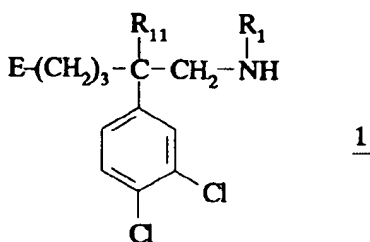
55



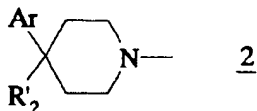
dans laquelle Ar et R'₂ sont tels que définis ci-dessus,

e) après déprotection éventuelle de l'hydroxyle ou de l'amino représenté par R'₂ ou transformation éventuelle de R'₂ en R₂, on transforme éventuellement le produit obtenu en l'un de ses sels.

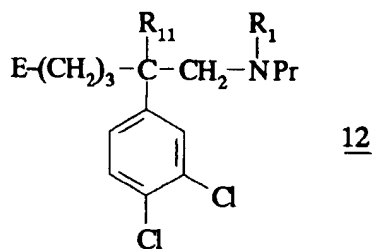
9. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que
- a1) on protège la fonction amine du composé de formule :



dans laquelle R₁, R₁₁ ont les définitions données pour les composés de formule (I) dans la revendication 1 et E représente un hydroxyle ou éventuellement un groupe O-protégé tel que par exemple un tétrahydropyran-2-yloxy, un benzoyloxy ou un (C₁-C₄)alkylcarbonyloxy ou un groupe :



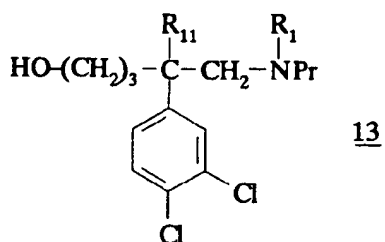
par un groupe protecteur de façon à préparer un composé de formule :



dans laquelle Pr représente un groupe protecteur de l'azote par exemple un *tert*-butoxycarbonyle (Boc), un trityle, un benzyle,

- b1) on élimine éventuellement le groupe O-protecteur par action d'un acide ou d'une base,
- c1) on traite l'alcool ainsi obtenu de formule :

5



10

avec un composé de formule :

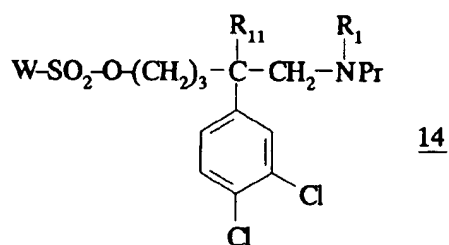


dans laquelle W représente un groupe méthyle, phényle, tolyle, trifluorométhyle,

15

- d1) on fait réagir le sulfonate ainsi obtenu de formule :

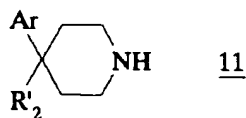
20



25

avec une amine secondaire :

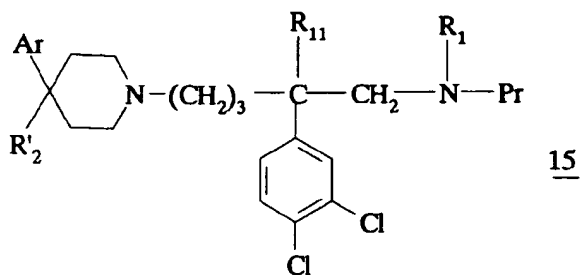
30



35

pour obtenir le composé de formule :

40



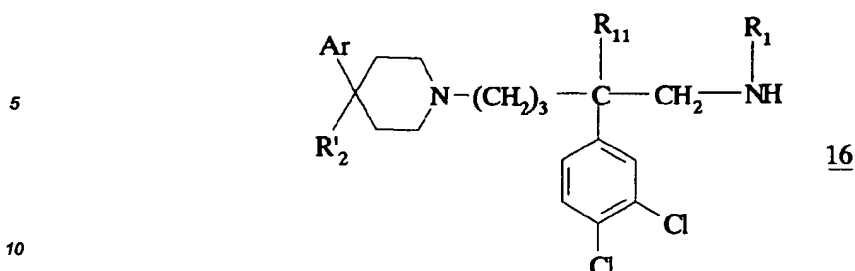
45

- e1) on effectue la déprotection de l'azote en milieu acide,

- f1) on traite le composé ainsi obtenu de formule :

50

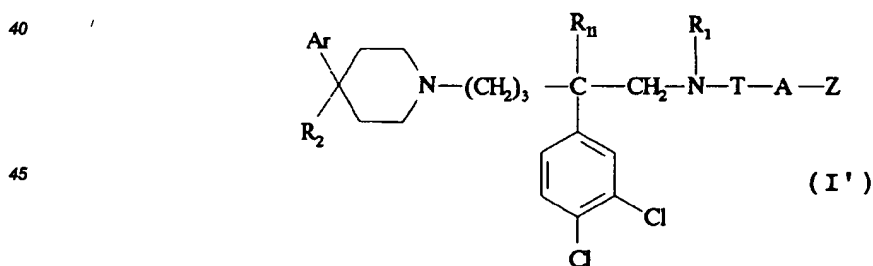
55



par l'un des composés 3, 4, 5, 6, 7, ou 7a selon la revendication 8,

- 15 - g1) après déprotection éventuelle de l'hydroxyle ou de l'amino représenté par R'2 ou transformation éventuelle de R'2 en R2, on transforme éventuellement le produit obtenu de formule (I) en l'un de ses sels.

- 20 10. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.
- 25 11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, sous forme d'unité de dosage, dans laquelle le principe actif est mélangé à au moins un excipient pharmaceutique.
12. Composition selon la revendication 11 contenant de 0,5 à 1000 mg de principe actif.
- 25 13. Composition selon la revendication 12 contenant de 2,5 à 250 mg de principe actif.
- 30 14. Utilisation d'un composé non peptidique antagoniste spécifique du récepteur NK3 humain ayant une très forte affinité pour ledit récepteur pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de toute pathologie dans laquelle la neurokinine B intervient.
- 35 15. Utilisation d'un antagoniste spécifique du récepteur NK3 humain, ayant une très forte affinité pour ledit récepteur pour la préparation de médicaments destinés à combattre les maladies psychiatriques, les maladies d'origine psychosomatique, l'hypertension, et les pathologies liées à des désordres de neurotransmission ou neuromodulation NK3 dépendante.
16. Utilisation selon l'une des revendications 14 ou 15, caractérisé en ce que le composé non peptidique antagoniste spécifique du récepteur NK3 humain est un composé de formule (I') :

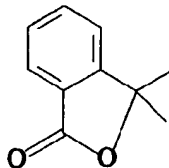


50 dans laquelle :

- 55 - Ar représente un pyrid-2-yle ou un phényle non substitué ou substitué par un halogène, un méthyle ou un (C1-C4)alcoxy ;
- R1 représente le groupe méthyle ;
- R11 représente l'hydrogène ;
- ou R1 et R11 ensemble représentent un groupe -(CH2)3- ;
- R2 représente un hydroxy ; un (C1-C7)alcoxy ; un (C1-C7)acyloxy ; un cyano ; un groupe -NR6R7 ; un groupe -NR3COR4 ; un groupe NR3COOR8 ; un groupe -NR3SO2R9 ; un groupe -NR3CONR10R12 ; un groupe (C1-C7)acyle ; un (C1-C7)alcoxycarbonyle ; un groupe -CONR10R12 ; un groupe -CH2OH ; un

(C₁-C₇)alcoxyméthyle ; un (C₁-C₇)acyloxyméthyle ; un (C₁-C₇)alkylaminocarbonyl oxyméthyle ; un groupe -CH₂NR₁₃R₁₄ ; un groupe -CH₂NR₃COR₄ ; un groupe -CH₂NR₃COOR₈ ; un groupe -CH₂NR₃SO₂R₉ ; un groupe -CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂ ; ou R₂ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;

- ou Ar et R₂ ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un groupe de formule :



- R₃ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₄ représente un hydrogène, un (C₁-C₇)alkyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ;

- ou R₃ et R₄ ensemble représentent un groupe -(CH₂)_n ;

- n est 3 ou 4 ;

- T représente un méthylène, un carbonyl, un groupe -COO-, un groupe -CONR₅- ;

- A représente une liaison directe, un méthylène, un éthylène, un propylène, un vinylène ;

- ou -T-A- représente le groupe -SO₂-

- Z représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un nitro ;

- R₅ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₆ et R₇ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₇ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ; ou R₆ et R₇ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;

- R₈ représente un (C₁-C₇)alkyle ou un phényle ;

- R₉ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁-C₇)alcoxy, un carboxy, un (C₁-C₇)alcoxycarbonyl, un (C₁-C₇)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- R₁₀ et R₁₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₂ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyle ou un phényle ; ou R₁₀ et R₁₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;

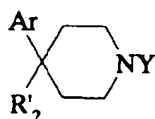
- R₁₃ et R₁₄ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₄ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables

17. Utilisation selon l'une des revendications 14 ou 15, caractérisée en ce que le composé non peptidique antagoniste spécifique du récepteur NK₃ humain est un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 2 à 7.

18. Utilisation selon l'une des revendications 14 ou 15, caractérisée en ce que le composé non peptidique antagoniste spécifique du récepteur NK₃ humain est le chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-(acétyl-N-méthyl amino)-4-phénylpipéridin-1-yl)propyl]pipéridine sous forme d'isomère (+).

19. Dérivé de pipéridine de formule :



(V)

dans laquelle

- Ar est tel que défini dans la revendication 1 ;
- R'₂ représente un groupe -NR₃COR₄ avec R₃ et R₄ tels que définis dans la revendication 1 à la condition que lorsque R₃ est l'hydrogène, R₄ est autre que méthyle ;
- Y représente l'hydrogène ou un groupe protecteur ;

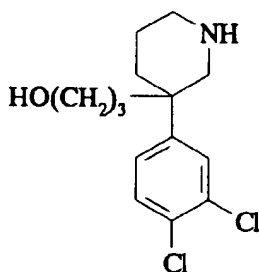
ainsi que leur sels éventuels.

20. Dérivés de pipéridine selon la revendication 19, caractérisés en ce que le groupe protecteur est un *tert*-butoxycarbonyl, un trityle ou un benzyle.

21. 4-(Acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

22. 4-(Acétyl-N-méthylamino)-4-phényl-1-tritylpipéridine.

23. Composé de formule :



(1')

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

24. Composé selon la revendication 23, sous forme d'isomère (+) ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande
EP 95 40 0590

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | Revendication concernée | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (1st.CL6) |
| D,X, Y | EP-A-0 512 901 (ELF SANOFI) 11 Novembre 1992 * le document en entier * * revendication 1 * Voir RN 146366-58-7, Acetamide, N-[1-[3-[1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophenyl)-3-piperidinyl]propyl]-4-phenyl-4-piperidinyl]-, monohydrochloride voir RN 146366-59-8, 4-Piperidinol, 1-[3-[3-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(3-methoxyphenyl)methyl]-3-piperidinyl]propyl]-4-phenyl-, dihydrochloride voir composé 27 voir formule II, page 16 --- | 1-24 | C07D211/52 C07D211/58 C07D211/70 C07D401/04 C07D401/12 A61K31/445 |
| Y | WO-A-93 18002 (ELF SANOFI) 16 Septembre 1993 * revendications 12-18 * * tableau A * voir RN 152298-72-1, Carbamic acid, [5-[4-(acetylamino)-4-phenyl-1-piperidinyl]-2-(3,4-dichlorophenyl)pentyl]methyl-, phenylmethyl ester --- | 1-24 | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (1st.CL6) C07D |
| D,X, Y | EP-A-0 474 561 (SANOFI) 11 Mars 1992 tableau 4, page 25, comp. 22 --- | 1-24 | |
| A | EP-A-0 515 240 (ELF SANOFI) 25 Novembre 1992 * le document en entier * ----- | 1-24 | |
| Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications | | | |
| Lieu de la recherche LA HAYE | | Date d'achèvement de la recherche 26 Juin 1995 | Fondateur Kissler, B |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire | | T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant | |

EPO FORM 1503 (01.82) (P04C02)